Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

AMINOSÄUREKONZENTRATION IN CORNEA, KAMMERWASSER UND GLASKÖRPER BEIM EXPERIMENTELLEN GLAUKOM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HEIDELIND KRÜGER
aus Bad Harzburg

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

AMINOSÄUREKONZENTRATION IN CORNEA, KAMMERWASSER UND GLASKÖRPER BEIM EXPERIMENTELLEN GLAUKOM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HEIDELIND KRÜGER
aus Bad Harzburg

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 9. Juli 1979

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin

Dekan : Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent : Prof. Dr. med. L. Welge-Lüßen
Correferent : Prof. Dr. med. R. Turss

Inhaltsverzeichnis

1.	Anatomie	S. 1
1.1.	Cornea	S. 1
1.2.	Sklera	S. 3
1.3.	Kammerwasser	S. 4
1.3.1.	Kammerwasser produzierendes System	S. 5
1.3.2.	Kammerwasser - Abfluß - System	S. 7
1.4.	Glaskörper	S. 8
2.	Biochemie der vorderen Augenabschnitte und des Glaskörpers	S. 11
2.1.	Kohlenhydrate	S. 11
2.2.	Lipide	S. 13
2.3.	Proteine	S. 14
3.	Fragestellung	S. 20
4.	Glaukom	S. 21
4.1.	Definition	S. 21
4.2.	Klinik	S. 21
4.3.	Möglichkeiten der Erzeugung des experimentellen Glaukoms	S. 24
5.	Methodik	S. 28
5.1.	Operationsmethode	S. 28
5.2.	Probengewinnung und -aufarbeitung	S. 30
5.3.	Analyse	S. 32
5.3.1.	Analysenapparatur	S. 32
5.3.2.	Berechnung der Aminosäurekonzentrationen	S. 35
5.4.	Statistische Auswertung	S. 39
6.	Ergebnisse	S. 41
6.1.	Klinik	S. 42
6.2.	Aminosäuren	S. 43
6.2.1.	Werte der Vergleichsaugen	S. 43

6.2.1.1. Epithel S. 43
6.2.1.2. Stroma S. 44
6.2.1.3. Kammerwasser S. 45
6.2.1.4. Glaskörper S. 45
6.2.2. Plasma S. 45
6.2.3. Werte nach intraokularer Druckerhöhung S. 46
6.2.3.1. Epithel S. 46
6.2.3.2. Stroma S. 47
6.2.3.3. Kammerwasser S. 49
6.2.3.4. Glaskörper S. 50

7. Diskussion S. 52
7.1. Klinik S. 52
7.1.1. Experimentelle Druckerhöhung S. 52
7.1.2. Reproduzierbare Druckmessung S. 52
7.2. Aminosäuren S. 56
7.2.1. Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren S. 56
7.2.1.1. Epithel S. 56
7.2.1.2. Stroma S. 57
7.2.1.3. Kammerwasser S. 58
7.2.1.4. Glaskörper S. 58
7.2.2. Aminosäurekonzentrationen im Plasma im Vergleich mit Werten anderer Autoren S. 59
7.2.3. Aminosäurekonzentrationen nach intraokularer Druckerhöhung S. 59
7.2.3.1. Epithel S. 59
7.2.3.2. Stroma S. 61
7.2.3.3. Kammerwasser S. 62
7.2.3.4. Glaskörper S. 64

8. Zusammenfassung S. 65

9. Methodischer Anhang S. 67
9.1. Tabellen S. 68
9.2. Geräte S. 85
9.3. Chemikalien S. 86

10. Literatur S. 87

1. Anatomie

1.1. Cornea

Die Cornea bildet zusammen mit der Sklera die äußere Haut des Auges. Ihre Funktion ist es, dem Augeninnendruck zu widerstehen und vor mechanischen Verletzungen von außen zu schützen. Im optischen System leistet sie durch Krümmung und Transparenz die Lichtbrechung; gemeinsam mit der Sklera ermöglicht sie durch Aufrechterhalten einer konstanten Form scharfe Abbildungen. Anatomisch besteht die Cornea aus fünf zur Oberfläche parallelliegenden Schichten, die funktionell eine Einheit bilden.

Von außen nach innen sind es folgende:

a) Epithel
b) Bowmansche Membran
   (membrana limitans anterior)
c) Stroma
d) Descemetsche Membran
   (membrana limitans posterior)
e) Endothel

ad a) Das Epithel besteht aus fünf bis acht Schichten nicht verhornendem Plattenepithel (Schwarz 1972). Funktionell stellen diese Schichten einen Schutz vor Metabolitverlust aber auch Wassereintritt in das Stroma dar. Dies gilt in geringerem Maße auch für das Endothel. Die Epithelzellen besitzen wenig Mitochondrien (Funktion der Energielieferung) und vereinzelt Granula. Immer vorhandene Organellen sind Golgi-Komplex, endoplasmatisches Reticulum (Kollagensynthese) und intracelluläre Filamente (Durchmesser 50 - 200 Å). Die oberflächlichen Zellen haben elektronenmikroskopisch sichtbare Mikrovilli, die eine Haftung des Tränenfilms an der Cornea ermöglichen (Pedler 1962). Die intracellulären Filamente sind gebündelt angeordnet, im

basalen Bereich überwiegend vertikal, im oberflächlichen tangential. Diese Filamente strahlen in Verdickungen der Zellmembran, sogenannte Desmosomen ein und bilden so eine Verbindung mit der Basalmembran. Sie besteht aus einer homogenen Außenschicht und einer inneren Reticulinfaserschicht. In diesem Gebiet finden sich auch die teilungsfähigen Basalzellen, von denen die Regeneration des Epithels ausgeht. Kubische Zellen wandern an die Oberfläche, werden dabei abgeflacht und anschließend abgestoßen. Beim Menschen dauert dieser Vorgang 4 - 7 Tage, beim Kaninchen jedoch bis zu drei Wochen. Peripher setzt sich die Basalmembran auf das Conjunktivalepithel fort.

ad b) Durch einen dünnen (10 - 1000 Å) Spalt von der Basalmembran getrennt folgt die Bowmansche Membran; sie ist nur bei höheren Primaten vorhanden. Es ist eine 10 - 20 µ dicke Schicht aus unregelmäßig angeordneten Fibrillen (140 - 160 Å, Schwarz 1972) und amorphem Material (Glykosaminoglykane) in den Zwischenräumen. Sie ist zellfrei. Beim Kaninchen findet sich eine unregelmäßig ausgeprägte subepitheliale Zone, die im färberischen Verhalten Ähnlichkeiten mit der Bowmanschen Membran aufweist.

ad c) Das Stroma ist 8 - 12 mal so dick wie das Epithel und besteht überwiegend aus lamellär gebündeltem, regelmäßig angeordneten, kollagenen Fasergeflecht. Anordnung und relativ konstanter Durchmesser der Fibrillen (210 - 330 Å nach Schwarz, Jakus, Francoise u. a.) sind ausschlaggebend für die Transparenz der Cornea. Nach Reim (1972) sind zusätzlich der Wassergehalt der Cornea und der ATP/ADP-Quotient von ausschlaggebender Bedeutung. Das

Adenosinphosphat stellt den cellulären Energielieferanten für einen aktiven Natriumtransport durch das Epithel in das Stroma dar. Natrium bindet die freien negativen Valenzen der Glykosaminoglykane und reguliert damit den Wassergehalt des Parenchyms. Zusätzliche Wassereinlagerung bedeutet jedoch Verdickung und Eintrübung der Cornea. Die Fibrillen werden von einer quellungsfähigen Kittsubstanz aus Mucopolysacchariden (Keratinsulfat, Chondroitin, Chondroitin-4-Sulfat, Graymore 1970), Proteoglykanen und Glukosaminoglykanen, deren chemischer Aufbau sehr spezifisch für die Cornea ist, umgeben. Zwischen den Fibrillen, eingebettet in die Kittsubstanz liegen die Stromazellen (Keratocyten, Hornhautkörperchen, Parenchymzellen), die reichlich Mitochondrien und endoplasmatisches Reticulum besitzen.

ad d) Vom Stroma getrennt folgt die Descemetsche Membran. Sie wird von einem regelmäßigen aus gleichseitigen Dreiecken bestehenden Fibrillennetz gebildet.

ad e) Die letzte Schicht ist das Endothel, eine einschichtige, aus hexagonalen Plattenepithelzellen bestehende Grenze zum Kammerwasser. Die Zellen besitzen im Gegensatz zum Epithel reichlich Mitochondrien und pinocytotische Vesikel. Ein unkontrollierter Substanztransport wird durch ein Schlußleistensystem nach außen hin verhindert.

1.2. Sklera

Am limbus corneae setzt sich die Cornea falzartig in die Sklera fort. Die Skleralwand verdünnt sich an dieser Stelle septumartig und bildet mit der Außenfläche an der Hornhaut den sulcus corneae. An der Innenseite

findet sich in Form einer Rinne der Schlemmsche Kanal (sinus venosus sclerae, beim Menschen mit einem mittleren Durchmesser von 0,2 - 0,5 mm). Diese zirkuläre Skleralrinne (sulcus sclerae) bildet vorn und hinten Grenzringe (Schwalbescher Ring und Sporn). Der hintere Grenzring, in den die Skleralrinne ausläuft, ist Ausgangspunkt für das Balkengewebe des corneoscleralen Trabekelwerkes und Ansatzstelle für die Ziliarmuskulatur (Rohen 1959). Aufgabe der Sklera ist es, Form und Elastizität des Augapfels zu wahren und durch Undurchsichtigkeit seitliche Streustrahlung zu verhindern. Im Gegensatz zur Cornea ist sie wenig durchblutet und besteht vorwiegend aus kollagenen und elastischen Fasern, die Lamellen bilden. Die Sklerafibrillen haben unterschiedliche Dicke von 280 - 1800 Å (Elastizität). Der Gehalt an Zellen ist geringer als in der Cornea und sulphatierte Mucopolysaccharide als Kittsubstanz fehlen völlig. Hinten medial geht die Sklera in die Durascheide des Sehnerven über - area cribriformis sclerae - . Hier ist auch die Stelle der geringsten Resistenz. Bei Druckanstieg kann es zu Formveränderungen kommen, besonders bei der jugendlichen Sklera und bei Wachstum des Augapfels.

1.3. Kammerwasser

Das Kammerwasser - humor aquaeus - ist eine glasklare, eiweißarme Flüssigkeit, die von den Epithelien der Ziliarkörperfortsätze sezerniert wird. Sie füllt die vordere Augenkammer aus, die von der Hornhautrückfläche, Irisvorderfläche und dem Kammerwinkel gebildet wird, sowie die hintere Augenkammer, die von der Irisrückfläche, der Linsenvorderfläche und Ciliarkörperzotten begrenzt wird. Nach Steindorf (1947) hat die Vorderkammer beim Menschen ein

Volumen von 0,35 ml, die Hinterkammer ein wesentlich kleineres. 2,2 mm^3 Kammerwasser werden pro Minute sezerniert (Friedenwald 1932). Das Kammerwasser fließt von der Hinterkammer über die Pupillaröffnung in die Vorderkammer. Der Abfluß geschieht vorwiegend über den in der Kammerbucht liegenden Schlemmschen Kanal, einem Plexus, der im Trabekelwerk sogenannte Sondermannsche Innenkanälchen bildet, über diese und Sondermannsche Außenkanälchen auf der Gefäßseite stellt der Schlemmsche Kanal die Verbindung zum tiefen intraskleralen Gefäßplexus her. Die Innervation des Kammerwinkels übernehmen zwei terminale Nervenendformationen; ein, mit zur Cornea ziehenden Geflechten zusammenhängender Plexus und ein, vom iridoziliaren System stammender Plexus. Der Registrierung intraokularer Tensionsschwankungen dienen wahrscheinlich freie Nervenendigungen im Endothel des Schlemmschen Kanals (Rohen 1959). Zu den Aufgaben des Kammerwassers gehören Nährstoff- und Stoffwechseltransport für Linse und Hornhaut; intraokularer Flüssigkeitstransport und intraokulare Druckregulation.

1.3.1. Kammerwasser produzierendes System

Es besteht aus dem Gewebe der Ziliarfortsätze, die zum Ziliarkörper gehören. Der Ziliarkörper läßt sich in den, den musculus ciliaris enthaltenden orbiculus ciliaris und die corona ciliaris unterteilen. Der an die ora serrata angrenzende orbiculus ciliaris hat durch Kapillaren aufgeworfene plicae ciliares. Von der corona ciliaris gehen 70 - 80 processus ciliares radiär zur Pupillenmitte in die Hinterkammer. Sie sind 2 mm lang und 0,8 mm dick (beim Menschen), bestehen aus Bindegewebe und enthalten Blutkapillaren. Da es sich also

nicht um Drüsengewebe handelt, muß das Kammerwasser zum Teil aus dem Blutsystem stammen. Zwischen Blut und Kammerwasser stehen folgende Strukturen (sogenannte Blutschranke):

a) Kapillarendothel
b) Bindegewebsanteil des Ziliarkörperstromas
c) Basalmembran
d) pigmentierte Epithelschicht
e) unpigmentierte Epithelschicht,
   diese zeichnet sich durch zahlreiche Mitochondrien und ausgedehntes endoplasmatisches Reticulum aus. Shimizu et al. (1967) fanden hier höhere respiratorische und glykolytische Aktivitäten als in der pigmentierten Schicht, was Rückschlüsse auf die Kammerwasserbildung zuläßt.
f) Innere begrenzende Membran

Das Problem der Kammerwasserbildung griff erstmals Leber (1903) auf, er nahm einen Filtrationsvorgang im Ziliarkörper an. 1918 stellte Seidel eine Sekretionstheorie auf, 1926 Baurmann eine Ultrafiltrationstheorie, 1928 Duke Elder eine Dialysationstheorie. Heutige biochemische und physiologische Versuche sprechen für eine aus Sekretion und Diffusion zusammengesetzte Kammerwasserbildung.

Für einen Sekretionsvorgang spricht die Tatsache, daß nach Senkung des Filtrationsdruckes (Drosselung der Arteria carotis) keine Senkung der Natriumionenkonzentration im Kammerwasser eintritt (Barany 1947). Die von Kinsey (1955) und Davson (1956) gefundenen, hohen Konzentrationen von Ascorbinsäure, Bikarbonat, Pyruvat und Laktat gegenüber dem Blut deuten ebenfalls auf einen Sekretionsvorgang. Eine Diffusion fand Davson (1969) für Nichtelektrolyte. Sekretion und Diffusion werden durch die von den Ziliarzotten gegebene Oberflächenvergrößerung erleichtert.

Die Notwendigkeit von Kaliumionen für die Kammerwasserproduktion wies Berggren (1964) nach. Zu geringe Kaliumionenkonzentration führt zur Depolarisation des Ziliarepithels und damit zur Blockierung der Kammerwasserproduktion, obwohl Energie aus dem oxydativen Stoffwechsel und der Glykolyse zur Verfügung steht.

1.3.2. Kammerwasser - Abfluß - System

Iriswurzel, vorderer Anteil des Ziliarkörpers und Hornhaut begrenzen die Kammerbucht. In ihr liegt zwischen dem verdickten Ende der Descemetschen Membran und dem Skleralsporn das Trabekelwerk. Dieses ist aus zirkulär angeordneten Kollagenfibrillen und dazwischen liegender Grundsubstanz (Mucopolysaccharide) aufgebaut. Die Oberfläche wird von Endothelzellen gebildet. Rohen unterscheidet 3 Gruppen in diesem Trabekelwerk:

a) Trabeculum iridis (System der Irisfortsätze, membrana iridoscleralis, uveales Gerüstwerk)
b) Trabeculum corneosclerale (sklerales Gerüstwerk)
c) Trabeculum cribriforme (Innenwand des Schlemmschen Kanals).

Wobei das trabeculum cribriforme bereits dem Schlemmschen Kanal - sinus venosus sclerae - zuzuordnen ist. Dieser Kanal bildet kapillarartige Ausstülpungen in das Trabekelwerk - Sondermannsche Innenkanälchen - . Das Pendant dazu sind Sondermannsche Außenkanälchen auf der gegenüberliegenden Gefäßwandseite, die meistens in den tiefen intrascleralen Gefäßplexus münden. Die Wand des Schlemmschen Kanals besteht trabekelwärts aus Endothelzellen mit deutlichen Lücken. Auf eine feinfibrilläre Schicht folgt die Hauptschicht aus kollagenösen Strukturen und Grundsubstanz. Eine weitere feinfibrilläre

Schicht grenzt die lumenseitige Endothelschicht ab. Ein zusätzliches Abflußsystem sind die Kammerwasservenen (Ascher 1942). Dies sind episkleral gelegene, mit Kammerwasser gefüllte Gefäße, die indirekt über den Schlemmschen Kanal erreicht werden.

Das System des Schlemmschen Kanals existiert beim Säuger nicht (Rohen 1959). Das Kaninchen weist einen Gefäßplexus auf, der an der Innenwand der Sklera liegt, aus ein bis drei kammerwasserführenden Kanälchen besteht und Verbindung zum intra- und episkleralen Venengeflecht hat.

1.4. Glaskörper

Funktionell stellt der Glaskörper zum einen eine Stoßsicherung für Linse und Netzhaut (Balazs 1961) und zum anderen eine Stoffwechselschranke zwischen vorderem und hinterem Augenabschnitt dar. Zusätzlich ist er durch konstanten Quellungsdruck ein Faktor für die Aufrechterhaltung eines normalen Augeninnendrucks. Biochemische und strukturelle Zusammensetzung sorgen für Lichtdurchlässigkeit und damit für ein gutes optisches Medium. Für die Transparenz des Glaskörpers gibt es zwei wesentliche Gründe: Partikel oder dichtgepackte Aggregate einer Größe, die der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes entsprechen und das Licht daher streuen könnten sind selten, zum anderen gibt es keine genügend hohe Konzentration von löslichen Stoffen, die Licht im sichtbaren Bereich absorbieren könnten (Balazs 1968). Anatomisch ist der Glaskörper folgendermaßen begrenzt: nach hinten ist er mit der Opticuspapille und seitwärts mit dem Ciliarkörper verbunden, linsenwärts ist er etwas eingedellt - fossa patellaris - . Mit der Linse verbinden ihn die membrana hyaloidea und das

ligamentum hyaloideo capsulare. Glaskörper und Capillarraum der Retina sind durch verschiedene Strukturen voneinander getrennt. Balazs (1968) unterscheidet folgende Trennschichten:

a) Basalmembran der Gefäßwände
   (= "multilayed fenestrated sheets" = "vielschichtige, gefensterte Membranen")
b) 1. Zellage aus Pericyten
   2. Zellage: Nervenzellen der Netzhaut und Müllersche Zellen
c) Basallamelle
   sie hat eine Dicke von fast 200 Å und ist kontinuierlich. Diese Kontinuität ist an den Stellen unterbrochen, an denen der Glaskörper mit Ciliarkörper, Linse und Papille verbunden ist. Diese Stellen sind gleichzeitig Eintrittskanälchen für Partikel, die in den Glaskörper transportiert werden sollen. Eine H_2O-Strömung erlaubt auch den umgekehrten Weg. In der Basallamelle sind die Fibrillen der Glaskörperrinde verankert, auf der anderen Seite ist sie fest mit den Müllerschen Zellen verbunden. Sie ist eine Art Molekülsieb für Moleküle der Größe 100 - 150 Å. Hinzu kommen die Fähigkeit der Pinocytose und aktiver Membrantransport.
d) Glaskörperrinde
   sie bildet ein dichtes Netzwerk aus Fibrillen, das mit Hyaluronsäuremolekülen aufgefüllt wird. Die negative Ladung der Hyaluronsäuremoleküle fängt positiv geladene kleine Partikel ab, die die Basallamelle passieren konnten.

Mikroskopisch besteht der Glaskörper aus einer zellfreien - bis auf die Rindenzone - gelartigen Struktur. Die gelartige Beschaffenheit entsteht durch einen hohen Gehalt an wasserbindenden

Substanzen (zu einem Drittel Hyaluronsäure) und Resteiweiß (Vitein). Struktur entsteht durch Gelkörperfibrillen nach Schwarz (1972). Diese Fibrillen wurden auch unabhängig von den Beobachtungen Schwarz' (Berlin) von Jerome Gross (Boston) beschrieben. Sie sind ein polygonales Netzwerk aus Kollagenfibrillen von 40 - 100 Å Durchmesser und einer Periode von 120 Å. Die Kollagenfibrillen haben an verschiedenen Stellen des Glaskörpers verschiedene Konzentrationen. Zur Peripherie hin lagern sich diese Fibrillen dichter und bilden mit Zellen (Hyalozyten, in der Nähe des Sehnerven finden sich auch Fibrozyten) und Mucopolysacchariden (Proteine und Glykosaminoglykane) die Rindenzone. Im Alter verflüssigt sich der zentrale Glaskörperteil und wird kollagenfrei, im restlichen Glaskörper bleibt die Kollagenkonzentration gleich. Die Hyalozyten bilden nach Balazs Hyaluronsäure und besitzen phagozytäre Eigenschaften. Hyaluronsäure ist ein Polyanion und besitzt damit ein hohes elektrostatisches Potential, was einen "stabilisierenden Effekt auf das Kollagengel ausübt". Dieser "stabilisierende Effekt" bildet gemeinsam mit dem "mechanochemischen Prinzip" (das Volumen der Hyaluronsäurekette kann sich je nachdem, ob es mit positiven oder negativen Partikeln zusammenstößt, unter Veränderung der H_2O Konzentration verringern oder vergrößern) und der "Viscoelastizität der Hyaluronsäure selbst" nach Balazs (1968) die Grundlage des Glaskörper-Stoßdämpfer-Systems.

2. Biochemie der vorderen Augenabschnitte und des Glaskörpers

Das Auge weist einen Flüssigkeitsstrom vom Ziliarkörper in die hintere Augenkammer und von dort vermittels iridocornealer Verbindungen zum Schlemmschen Kanal auf. Das, die Augenkammer ausfüllende Kammerwasser gibt Metabolite an die Hornhaut ab; dies ist ein Weg, der auch rückwärts beschritten werden kann. Die Cornea selbst ist ein gefäßloses Gewebe, weshalb hier nur unter anderen Gesichtspunkten (Diffusion) von einem Flüssigkeitsstrom zu sprechen ist. Nach Kinsey et al. (1942) wird das Kammerwasser alle 2.7 min ausgetauscht. Anders ist dies beim Glaskörper, dessen Flüssigkeitsstrom sich nach den Diffusionsgesetzen richtet. Das Glaskörperwasser wird nach Kinsey et al. (1942) alle 10 - 15 min zur Hälfte ausgetauscht. In diesen flüssigen Medien bewegen sich nutritive Metabolite der vorderen Augenabschnitte.

2.1. Kohlenhydrate

Verschiedene Autoren haben einige Kohlenhydrate am gesunden Auge untersucht. Reim, Schütte, Schulz und Werner stellten 1972 folgende Normwerte für Glucose und Fructose zur Diskussion:

	Glucose	Fructose
Kammerwasser	6502	226
Corneacentrum	4560	556
Glaskörper	3640	216

die Angaben sind in der Einheit μ Mol/g H_2O

Von Meyerhof und Lohmann hatten schon 1927 festgestellt, daß die Cornea in ihrem Stoffwechsel Glucose verbraucht und Lactat als Endprodukt der Glykolyse abgibt. Hennighausen, Schmidt-Martens und Reim wiesen 1972 in Hornhäuten von Kaninchen,

Schweinen, Rindern und Menschen Enzymaktivitäten aus den Bereichen des Embden-Meyerhof-Abbaues, der Glykolyse, des Citratcyclus und des Pentosephosphatshunts nach. Im Epithel waren die Aktivitäten dabei höher als im Endothel. Nach Reim (1971) wird die Cornea vom Kammerwasser aus mit Glucose versorgt. Die Tränenflüssigkeit, die nur 1/10 des Glucosegehaltes des Stromas hat, spielt für die Versorgung nur eine untergeordnete Rolle. Reim, Cattepoel, Bittmann und Kilp (1969) fanden auch Konzentrationsunterschiede für Glucose und Lactat in den vorderen Augenabschnitten. Die Glucose zeigt ein Konzentrationsgefälle vom Kammerwasser zum Corneaparenchym. Ein Konzentrationsgradient in umgekehrter Richtung ergab sich für das Lactat. Weitere, detailliertere Untersuchungen wurden durchgeführt. Es fand sich ein sicherer Abfall der Glucosekonzentration, wenn man die posterioren mit den anterioren Lamellen der Cornea verglich. Dieses Konzentrationsgefälle läßt darauf schließen, daß die Glucose vom Kammerwasser durch das Parenchym zum Epithol hin diffundiert. Der Lactatspiegel zeigte auch hier ein entgegengesetztes Verhalten. Viele pathologische Bedingungen können das Verhalten der Metabolite des Kohlenhydratstoffwechsels beeinflussen. So verringert sich der Glucosegehalt der Cornea nach Laugenverätzung (Turss 1974), Einsetzen einer intralamellären Membran (Reim 1969) oder bei Epithelabrasio (Boeck 1971). Bei Epithelabrasio fand sich auch ein Abfall des Lactat- und Pyruvatspiegels. Einen gleichartigen Glucosemangel im Kammerwasser und in der Cornea fanden Pfister, Friend und Dohlman (1971) bei experimentellen Ver-

ätzungen und nach Verödung der Ciliararterien. Einen deutlichen Lactatspiegelanstieg findet man bei Sauerstoffentzug. Wird Glucose intravenös injiziert, so erfolgt ein steiler Anstieg der Glucosekonzentration im Kammerwasser und in der Hornhaut; im Glaskörper findet sich dieser steile Anstieg nicht (Heuvel 1977), die Ursache liegt wohl in der Stoffwechselträgheit des Glaskörpers. Das gleiche Verhalten findet man auch für Fructose. Schütte (1976) zeigte, daß diese Reaktion bei Setzen eines künstlichen Pupillarblocks ausbleibt. Aus all diesen Untersuchungen ist die Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels für die Energiegewinnung in den vorderen Augenabschnitten ersichtlich.

2.2. Lipide

Den Lipidstoffwechsel in den vorderen Augenabschnitten haben bisher nur wenige Autoren untersucht. Schmidt-Martens (1972) fand im Rinderauge auch für die freien Fettsäuren ein Konzentrationsgefälle vom Hornhautepithel über Hornhautstroma zum Kammerwasser.

	Hornhaut-epithel	gesamte Cornea	Kammer-wasser
freie Fettsäuren	275 μ Mol/g	226 μ Mol/g	11 n Mol/ml

In der Cornea und im Kammerwasser machen die C_{16}-und C_{18}-Carbonsäuren ungefähr 80 % aus, die restlichen 20 % entfallen auf höher- oder niedermolekulare Fettsäuren. Schmidt-Martens bestimmte für das Kammerwasser nachfolgendes Lipidspektrum:

25 % Phosphatide
24 % Triglyceride
21 % Cholesterinester
19 % freie Fettsäuren
11 % Cholesterin

Den freien Fettsäuren kommen im Stoffwechsel der vorderen Augenabschnitte im wesentlichen drei Funktionen zu: (Waitzman 1967)

a) Sie inhibieren die Schlüsselenzyme der Glykolyse im Corneaendothel und wirken deshalb regulativ auf den Glucoseabbau.
b) Sie dienen der Energiegewinnung des Corneaendothels.
c) Sie fungieren als Bausteine der Prostaglandinsynthese im Irisgewebe.

2.3. Proteine

Die Metabolite des Proteinstoffwechsels sind die Aminosäuren, sie dienen dem Aufbau und dem Abbau von Eiweißkörpern und sind Bestandteile des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Jess analysierte 1923 erstmals an Rinderhornhäuten Arginin, Histidin und Lysin. Die quantitative Analyse wurde erst nach Einführung mikrobiologischer und chromatographischer Trennverfahren in ausreichend genauem Maße möglich. Spackman, Stein und Moore entwickelten 1958 eine automatisch registrierende Apparatur und seitdem wurden etliche Untersuchungen der Aminosäuren in den vorderen Augenabschnitten durchgeführt.

1954 untersuchten Woolton, Young und Williams (Ionenaustauscher Harz Dowex 50) die sauren und neutralen Aminosäuren in Rinderglaskörpern. Sie wiesen insgesamt 17 Aminosäuren nach und verglichen ihre Konzentrationen im Glaskörper und im Serum. Taurin liegt im Glaskörper um das 3,5fache, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Lysin um das 2fache höher als im Serum. Die übrigen Aminosäuren, ausgenommen Methionin sind im Serum höher konzentriert.

Krueger, Küchle und Kalfhaus fanden 1959 (Ninhydrinmethode nach van Slyke) einen Glaskörper-Gesamtgehalt an freien Aminosäuren in 60 Schweine- und 19 Rinderaugen von durchschnittlich 30 mg %. Woolton hatte nur halb so viel bestimmen können.

1961 untersuchten Reddy, Rosenberg und Kinsey (Ionenaustauschchromatographie) die Konzentrationen verschiedener freier Aminosäuren im Kammerwasser aus Vorder- und Hinterkammer und Glaskörper von 40 Albinokaninchen. Sie verglichen die Werte mit den von ihnen bestimmten Konzentrationen des Kaninchenplasmas. Reddy et al. wiesen auf die Schwierigkeit hin, einen gleichmäßigen Aminosäure-Spiegel zu erhalten. Erst nach 24stündiger Hungerperiode konnten im Plasma aller Kaninchen konstante Aminosäurespiegel gefunden werden. Der Vergleich der Werte ergab eine mehr als zweimal so hohe Konzentration in der Hinterkammer als im Plasma für Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Tyrosin. Der Gehalt an Alanin, Histidin, Lysin, Methionin, Phenylalanin und Serin war um das 1 - 1,5fache höher. Isoleucin, Leucin und Valin waren gleich oder nur gering höher im Kammerwasser als im Plasma. Niedriger konzentriert waren nur Glycin, Prolin, Hydroxyprolin und Threonin. Reddy nahm für einen großen Teil der Aminosäuren einen aktiven Transport vom Ziliarepithel in die Hinterkammer an.

1965 analysierten Bito et al. die Aminosäurespiegel im Glaskörper, der hinteren Augenkammer und im Plasma von Hunden. Sie fanden die Aminosäurespiegel im Glaskörper wesentlich niedriger als in der hinteren Augenkammer oder im Plasma, zudem fanden sie einen Konzentrationsgradienten zwischen

dem vorderen und hinteren Glaskörperabschnitt. Die meisten Aminosäuren, ausgenommen Histidin, Leucin und Threonin waren im hinteren Abschnitt geringer konzentriert. Daraus folgend nahmen die Autoren an, daß der Ziliarkörper der primäre Ort der Sekretion sei, eine andere Möglichkeit sahen sie in einem aktiven Aminosäurentransport aus dem Glaskörper in die retinalen Blutgefäße.

1969 untersuchten Welge-Lüßen und Oppermann (Ionenaustauschchromatographie) quantitativ die Aminosäurekonzentrationen im Kammerwasser und Glaskörper von Kaninchenaugen. Das Ergebnis war, daß nahezu alle Aminosäuren (außer Taurin) vor und nach saurer Hydrolyse im Kammerwasser höher konzentriert waren als im Glaskörper.

1970 zeigte Reddy, daß Taurin und ß-Alanin aktiv in das Epithel und in die Linse durch ein Carrier System transportiert werden. Ähnliche Mechanismen vermutete er in der Cornea. Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die hohe Taurinkonzentration sah er in einer metabolischen Reaktion anderer schwefelhaltiger Aminosäuren mit Taurin.

Ebenfalls 1970 untersuchte Reddy die Konzentration freier Aminosäuren im Hornhautepithel, Hornhautstroma und Kammerwasser der Vorderkammer von 104 Kaninchenaugen. In der gesamten Cornea machten Taurin, Asparaginsäure, Glutamin, Glycin und Alanin den Hauptanteil aus; Glutaminsäure, Asparaginsäure, Serin, Gluthation, Prolin, Valin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, ß-Alanin und die basischen Aminosäuren lagen in mäßigen Konzentrationen vor. Der überwiegende Anteil der freien Aminosäuren war im Epithel höher konzentriert als in der gesamten Cornea und wesentlich höher als im Stroma und im Kammerwasser. Reddy vertritt die Meinung, daß die relativ höheren

Konzentrationen in der Cornea durch Corneazellen, die in der Lage sind, aktiv hohe Konzentrationsunterschiede aufrechtzuerhalten, zu erklären sind.

Die Aminosäurekonzentrationen werden durch pathologische Bedingungen verändert.

Welge-Lüßen und Oppermann (1968) untersuchten die Konzentrationen bei unterschiedlicher Verweildauer eines intravitreal eingepflanzten Kupfersplitters. Sie fanden Anstiege aller freien Aminosäuren, im Kammerwasser deutlich geringer als im Glaskörper. Eine Erklärung ist in der Freisetzung proteolytischer Enzyme aus den Hyalozyten nach Membranschädigung zu suchen.

1970 veröffentlichte Mössinger Ergebnisse über Veränderungen der Aminosäurespiegel bei intravitrealen Eisenfremdkörpern in Glaskörper und Kammerwasser des Kaninchenauges. Es zeigte sich ein relativ geringer Konzentrationsanstieg aller Aminosäuren im Glaskörper in Abhängigkeit von der Dauer der Eiseneinwirkung. Im Kammerwasser waren die Veränderungen weniger deutlich.

Welge-Lüßen und Domeier (1971) trafen bei Experimenten mit intravitrealer Platinsplittereinpflanzung auf geringe Änderungen der Aminosäurekonzentrationen, die sie durch mechanische Irritation des Gewebes und somit des Stoffwechsels durch den inerten Fremdkörper erklärten. Die Kupfer- und Eisenfremdkörper früherer Experimente hatten eine zusätzliche chemisch-toxische Wirkung auf den Aminosäurestoffwechsel.

1971 erhöhten Welge-Lüßen und Schimmel die Ascorbinsäure im Glaskörper des Kaninchenauges auf das 20fache. Sie fanden die freien Aminosäuren im

Glaskörper nach eintägiger Wirkung deutlich niedriger konzentriert. Nach 4 Wochen waren nur noch Cysteinsäure und Tyrosin geringer vorhanden. Dafür waren die essentiellen Aminosäuren Threonin, Valin, Methionin, Histidin und Lysin um das eineinhalb- bis zweifache vermehrt. Das Kammerwasser zeigte ähnliche Veränderungen. Die Autoren vermuten, daß es durch die Ascorbinsäure zu einer Störung der Diffusion, bzw. Sekretion kommt.

1972 untersuchten Welge-Lüßen und Weihe die Wirkung von subconjunctival injizierten 20 mg Prednisolonacetat pro Woche. Im Glaskörper differierten die freilöslichen Aminosäuren kaum von den Normalwerten, während nach Hydrolyse die Aminosäuren teilweise vermehrt waren. Nach Hydrolyse stiegen auch im Kammerwasser etwa die Hälfte der Aminosäuren an. Methionin fiel sowohl in freier als auch gebundener Form in Kammerwasser und Glaskörper signifikant ab. Ein Unterschied im Verhalten der gluko- und ketoplastischen Aminosäuren konnte nicht festgestellt werden.

1974 experimentierten Welge-Lüßen und Gerstner mit Alkali-Verätzung der vorderen Augenabschnitte beim Kaninchen. 48 h nach Verätzung waren im Epithel, Stroma und Kammerwasser die freien Aminosäuren (besonders Taurin) vorwiegend erniedrigt. Die Autoren erklären dieses Verhalten durch den wahrscheinlichen Verlust der aktiven Carrier-Mechanismen und Irritation der Blut-Kammerwasser-Schranke. Für die Zunahme einiger essentieller Aminosäuren im Stroma nehmen die Verfasser autolytische Prozesse als Ursache an.

Eine von Wenske 1974 durchgeführte Vereisung hatte einen Abfall des Aminosäuregehaltes in Stroma und Kammerwasser zur Folge.

Postmortale Untersuchungen nahm Stadler (1975) an den Vorderabschnitten vor. Die Aminosäurekonzentrationen im Kammerwasser verhielten sich nicht einheitlich, im Glaskörper dagegen kam es zu eindeutigen Anstiegen der Konzentrationen.

Leube (1978) untersuchte Aminosäurespiegel nach Epithelabrasio. Er fand im Stroma nach 24 h alle 18 bestimmten Aminosäuren erniedrigt. Nach 72 h waren noch 17 erniedrigt. Im Kammerwasser sanken nach 24 h 11, nach 48 h weitere 5 und nach 72 h die verbliebenen 2 Aminosäuren. Dieses Verhalten könnte nach Meinung der Autoren folgendermaßen begründet werden:
Das gesunde Hornhautepithel stellt eine Diffusionsbarriere dar, nach deren Abrasio kommt es wahrscheinlich zu einem Abfluß der Aminosäuren aus dem Stroma in die Tränenflüssigkeit.

3. Fragestellung

Aus bisherigen Untersuchungen kann man für die überwiegende Anzahl der Aminosäuren einen abfallenden Konzentrationsgradienten vom Hornhautepithel, Hornhautstroma über das Kammerwasser zum Glaskörper annehmen. Experimente von Reddy (1970) und Welge-Lüßen (1977) sprechen dafür, daß die Aminosäuren aktiv in das Kammerwasser sezerniert werden und über einen aktiven Transport in der Hornhaut, besonders im Hornhautepithel angereichert werden. Diverse Noxen können diesen Prozeß negativ beeinflussen.

Da die Genese der intraokularen Druckerhöhung immer noch Grund vieler Diskussionen ist, und bisher, abgesehen von einer Mitteilung von Welge-Lüßen (1971), der in drei menschlichen Glaskörpergeweben von akuten Glaukomen sechs Aminosäuren erniedrigt fand, keine Aminosäuremessungen vorliegen, suchten wir nach einem tierexperimentellen Modell der i. o. Druckerhöhung, um an einer Vergleichsserie Messungen vorzunehmen.

4. Glaukom

4.1. Definition

Glaukom wird nach Leyhdecker wie folgt definiert: "Als Glaukom bezeichnet man ätiologisch verschiedene Krankheiten, deren gemeinsames Kennzeichen die Steigerung des Augeninnendrucks über die Normgrenze ist". Andere Definitionen finden sich bei Albrecht von Graefe (1863): "Der semiotische Begriff des Glaukoms wurzelt in der Vermehrung der intraokulären Spannung mit Rückwirkung auf die Funktion des Sehnerven respektive der Netzhaut"; oder bei Goldmann (1954): "Glaukom ist jene Krankheit, bei der der intraokulare Druck für die normale Ernährung des Sehnervenkopfes zu hoch ist". - Demnach kommt es bei der experimentellen Glaukomerzeugung darauf an, den Augeninnendruck zu erhöhen.

4.2. Klinik

Klinisch wird von den meisten Autoren übereinstimmend folgende grobe Einteilung der Glaukome vorgenommen (nach Leyhdecker):

I. Die primären Glaukomformen, glaucoma simplex (der Kammerwinkel ist stets offen) und Winkelblockglaukom (der Kammerwinkel ist bei Druckanstieg verlegt).

II. Als Folge sonstiger Augenleiden zahlreiche sekundäre Formen.

III. Glaukom des Kleinkindes, das sich durch die Vergrößerung des Auges von den Glaukomformen des Erwachsenen unterscheidet und sowohl primär, (Entwicklungsstörungen des Kammerwinkels), als auch sekundär sein kann.

ad I.1. Glaucoma simplex (glaucoma angulo aperto)

Ein in den Trabekeln zwischen Vorderkammer und Schlemmschem Kanal, oder in den Abflüssen des Kanals liegender, erhöhter Abflußwiderstand führt dazu, daß der Kammerwinkel bei Druckmaximum offen ist. Dabei kann er weit oder eng sein.

2.1. Akutes Winkelblockglaukom (glaucoma acutum angulo obstructo)

Durch vorübergehende Anlagerung der Iris an die Trabekel kommt es zu einem mechanisch-funktionellen Block des Kammerwinkels. Der Kammerwinkel ist bei Druckmaximum verlegt und im freien Intervall der Anfälle eng.

2.2. Chronisches Winkelblockglaukom (glaucoma angulare chronicum)

Periphere Synechien führen zu einem dauernden mechanischen Block des Kammerwinkels, hinzu kommt häufig eine Undurchlässigkeit der Trabekel, der Kammerwinkel ist eng.

3. Mischform (glaucoma acutum et glaucoma simplex)

Dies ist ein glaucoma simplex mit engem Kammerwinkel, das bei längerem Bestehen zum chronischen Winkelblockglaukom führen kann.

4. Hydrophthalmie

Eine Entwicklungsstörung des Kammerwinkels führt zur Bildung irisähnlichen Gewebes, das zwischen Vorderkammer und Schlemmschem Kanal zur Ablagerung kommt.

ad II. Die sekundären Glaukomformen können auftreten bei:

1. Hornhauterkrankungen (Keratitis parenchymatosa, Ulcus corneae serpens, Herpes corneae, Zoster ophthalmicus, Hornhautverätzung, -verbrennung, -verletzung, Megalocornea, Mikrocornea und Trachom)
2. Irisveränderungen (Iritis, Synechienbildung, Rubeosis iridis, Iriscysten, Aniridie, komplizierter Heterochromie)
3. Linsenveränderungen (Lageveränderungen, Cataracta intumescens, Uveitis durch Linseneiweiß)
4. retrolentaler Fibroplasie, intraokularen Tumoren
5. Steigerung des episkleralen Venendrucks, Exophthalmus, Diabetes, Sturge-Weber-Syndrom, etc.
6. therapeutischen Maßnahmen (Keratoplastik, Cataractoperationen, Röntgenbestrahlung, skleraverkürzenden Maßnahmen, Medikamente - Sulfonamide, Corticosteroide, etc. -)

Die klinische Symptomatik besteht aus subjektiven und objektiven Symptomen. Farbringe oder Nebelsehen, anfallsweise Sehverschlechterung mit Augen- und Kopfschmerz werden vom Patienten angegeben. Objektiv treten im Anfall auf - starke Druckerhöhung mit tastbarer Härte des Auges, Verlegung des Kammerwinkels durch die Iris, eine flache Kammer, Epitheloedem, eine torquierte Pupille in Mydriasis, Stauung der Bindehaut - und episkleralen Gefäße. Veränderungen, die nach dem Anfall zurückbleiben, sind Descemetfalten, Präzipitate, Kammerwassertrübung, Kammer-

winkelsynechien, Depigmentierungen der Iris, Glaukomflecken der Linse und Nervus opticus Veränderungen, die bis zur Glaukomatrophie gehen können.

4.3. Möglichkeiten der Erzeugung des experimentellen Glaukoms

Um den Zustand des über die Norm gesteigerten Augeninnendrucks experimentell zu erreichen, sind seit 1873 durch Leber viele Versuche unternommen worden, jeweils von anderen Vorstellungen der Druckregulierung ausgehend. In der Literatur finden sich hauptsächlich zwei Möglichkeiten:

I. Hemmung der Blutzirkulation

II. Hemmung der Kammerwasserzirkulation durch mechanische Verstopfung des Kanalsystems

Eine Übersicht der wesentlichen Experimente gibt die folgende Tabelle. Hier ist noch eine dritte Gruppe (III) erfolgreicher Versuche aufgenommen, die sich nicht in die beiden obengenannten Kategorien einordnen lassen.

I	1. Unterbinden von Vortexvenen	Leber Yamamoto	1873 1957
	2. Gummiband um den Augenäquator	Flocks et al.	1959
	3. Diathermiekoagulation in den Skleragefäßen	Huggert Cristini et al.	1959 1957
II	A. Vorderkammerauffüllung mit		
	1. Luft	Scheie, Frayer Barkan	1949 1951
	2. Baumwollfragmenten	de Carvalho	1962
	3. Irispigment-Suspension und Sympathektomie	Matsuo	1963
	4. chinesischer Tusche	Bernat	1965
	5. Zahnzement oder Talcum	Kalvin et al.	1966
	6. Silicon	Lepri et al.	1967

II	B.		
	1. Schlauch in dem Kammerwinkel	Kupfer	1962
	2. Verschluß des Kammerwinkels durch homologes Skleraltransplantat	Maguritsas et al.	1976
III	1. Durchschneiden der äußeren Augenmuskeln	Takazawa	1931
	2. Luftinjektion in den Glaskörper	Tahara	1961
	3. Cholesterinfütterung	Shevalev	1959
	4. Adrenalin	Lipovetskaja et al. Fugulyan et al.	1967 1968
	5. ATP (intraarteriell)	Perkins	1959
	6. melanocytenstimulierendes Hormon (subkutan)	Dyster-Aas et al.	1964/65
	7. subconjunctivale Injektion (z. B. Phenol)	Luntz Malik et al.	1962/63/66 1970
	8. Alphachymotrypsininjektion in die Hinterkammer	Kuwabara, Lessell	1969
	9. Schütteln des ganzen Kaninchens	Ikeda	1956

modifiziert nach W. Leyhdecker; Glaukom, ein Handbuch 2. Auflage Berlin - Heidelberg - New York 1973, S. 174/75

Einige der genannten Experimente sollen im folgenden genauer beschrieben werden. Die älteste Methode überhaupt ist die lokale Blutdruckerhöhung durch Unterbinden der Vortexvenen nach Leber (1873). Er erreichtete jedoch nur vorübergehende Druckerhöhungen, weil sich Anastomosen über die vorderen Ciliargefäße bildeten.

Anders ging Barkan (1951) vor. Bei Hunden führte er eine beidseitige periphere Iridektomie durch und füllte zwei Wochen später die Vorderkammer eines Auges mit Luft auf. Es entstand eine Luftblase, die sowohl die Pupille, als auch das Kolobom bedeckte. Nach 30 Minuten hatte sich die Iris so an die Hornhautrückfläche gelegt, daß eine "Iris bombé" ent-

stand. Luftblase und "Iris bombé" führten zu einem erheblichen Druckanstieg.

Einen anderen Weg der Kammerverlegung verfolgte De Carvalho (1962), indem er eine Wattefädensuspension (durchschnittliche Länge von 0.025 mm) in die Vorderkammer injizierte. In 88 % der Fälle trat nach spätestens 60 Minuten eine Drucksteigerung auf 38 - 48 mm Hg ein. Während der gesamten Beobachtungszeit (30 Tage) war der Druckverlauf gleichmäßig.

Kupfer (1962) betrieb einen erhöhten technischen Aufwand, indem er einen Polyaethylenschlauch zirkulär in den vorderen Kammerwinkel implantierte. Nach 24 Stunden stellte sich bei 6 von 10 Tieren eine Druckerhöhung auf 50 - 60 mm Hg für die Dauer von drei Monaten ein.

1960 hatte Vesey einen ähnlichen Weg erfolglos eingeschlagen. Das Transplantat wurde wohl vom Gewebe des Vorderkammerwinkels gut toleriert, doch wurde es bei den meisten histologischen Präparaten innerhalb des Ciliarkörpers vorgefunden.

Maguritsas (1976) bediente sich eines homologen Skleraltransplantats und okkludierte damit den gesamten Bereich (A), bzw. Dreiviertel (B), bzw. die Hälfte (C) des Kammerwinkels. Bei den Gruppen A und B fand er statistisch bedeutsame Veränderungen des Augeninnendrucks gegenüber dem Kontrollauge, die auf den verschlossenen Winkelbereich zurückzuführen sind. Die Druckerhöhung hielt einige Monate an.

Aus der Gruppe III mögen zwei Versuche näher erläutert sein. Luntz (1966) injizierte seinen Kaninchen Phenol (5 %ig in Mandeloel gelöst) in das Episkleralgewebe in alle vier Quadranten des Auges

(in Portionen von je 0.06 ml). Diesen Vorgang wiederholte er nach 2 und 4 Wochen. In 9 von 10 Fällen wird eine Druckerhöhung über 40 Wochen beschrieben. Einschränkend muß hier gesagt werden, daß nach dem Verfasser ein positives Resultat nur mit grauen Chinchilla Kaninchen erreicht werden konnte. Ganz anders arbeiteten Lessell und Kuwabara (1969). Sie injizierten nach einer durch Pilocarpininjektion eingetretenen Miosis Alphachymotrypsin (750 IE) in die Hinterkammer des Rhesusaffen. Es wurde eine Druckerhöhung auf 65 mm Hg erreicht. Komplikation war eine zentrale Hornhautdegeneration, die in mehreren Fällen zur Perforation geführt hatte. Eine späterhin gleichzeitig durchgeführte Iridektomie verhinderte diese Komplikation.

Unberücksichtigt blieben in dieser Aufzählung Methoden, die nur zu einem flüchtigen Druckanstieg führten (z. B. Reizung des Trigeminus oder Sympathicus). Ebenso Methoden, die eine entzündliche Reaktion im Kammerwinkel hervorrufen und somit zu einer dauerhaften Synechie führen.

5. Methodik

5.1. Operationsmethode

Für unsere Versuche verwendeten wir ausschließlich Kaninchen der Rasse Deutscher Widder beider Geschlechter mit einem Gewicht zwischen 2.7 kg und 5.7 kg. Die Tiere wurden bis zum Operationszeitpunkt mit Ovator, Solikanin (Muskato-Werke Düsseldorf) gefüttert und in Freikäfigen einzeln gehalten.

Die Allgemeinanästhesie nahmen wir mit Nembutal^{R} (Pentobarbital-Natrium) der Firma C. H. Boehringer Sohn (6507 Ingelheim am Rhein) in die Ohrvenen vor. Die Dosierung betrug 0.7 ml Nembutal^{R} Lösung (≙ 35 mg Pentobarbital-Natrium) pro 1 kg Körpergewicht, 1 : 1 gelöst in Ringer Lösung. Zusätzlich verwendeten wir als Lokalanästheticum das Oberflächenanästheticum Novesine^{R} (Oxybuprocain hydrochloricum) der Firma Dr. A. Wander GmbH (Frankfurt/Main - Osthofen/Rhl) als Novesine^{R}-Lösung 0.4 % in der Augentropfflasche zu 20 ml. Das Tropfanästheticum diente auch zur Hornhautbefeuchtung.

Bei ungefähr der Hälfte der Tiere führten wir vor und nach der Allgemeinanästhesie eine Druckmessung mit dem Schioetz-Tonometer Firma Winters unter Novesine^{R} durch. Um eine intraokulare Druckerhöhung zu erreichen, wurde das Tier folgendermaßen vorbereitet: nach eingetretener Narkose wurde das Kaninchen unter eine Konstruktion aus Spaltlampe und Operationsmikroskop der Firma Zeiss (Oberkochem) gelegt. Regelmäßig wurde zunächst das rechte, dann das linke Auge behandelt. Mit einem Lidspanner wurde das Auge offengehalten und eine kleine Klemme am Musculus rectus superior zum Fixieren angesetzt. Nach erneuter Tropfanästhesie mit Novesine^{R} wurde eine sterile Einmalkanüle (Supra mit Lanzetten-

schliff und Metallansatz) Nr. 20 in die Vorderkammer eingeführt und das dort vorhandene Kammerwasser aspiriert (o.2 - 0.6 ml) und verworfen. Auf dem gleichen Wege, jedoch mit neuer Kanüle (Nr. 20), wurde nun die Vorderkammer mit Pilocarpin^{R} hydrochloricum 0.01 g in Ringerscher Lösung der Firma Dr. Thilo & Co. GmbH (Sauerloch bei München) aufgefüllt (0.05 - 0.3 ml). Bei diesem Ansatz wurde auch die Iris um die Pupillenlichtung herum mehrmals leicht traumatisiert; dann wurde die Kanüle entfernt. Nach 5 - 7 Minuten führte diese Behandlung zu einer Miosis und zur Ausbildung eines Fibrinnetzes über die Pupillenlichtung. Kam es nicht dazu, wurde die Iristraumatisierung wiederholt. Waren aber Miosis und Fibrinnetz sichtbar, wurde die Vorderkammer mit einer neuen sterilen Einmalkanüle (Nr. 20) über den vorhandenen Einstichkanal abgesaugt. Anschließend gingen wir mit einer sterilen Einmalkanüle (Nr. 20), an die eine mit Luft gefüllte 2 ml Spritze angesetzt war, an neuer Stelle ein. Die Nadel wurde temporal oben, ungefähr auf halber Irisbreite, limbusparallel schräg eingeführt, um einen möglichst langen Hornhautweg zu erreichen. Dann wurde mit der Nadelspitze die Iris leicht angehoben und durchbohrt, so daß die Kanülenöffnung unter der Iris verschwand. Sodann konnte die retroiridale Luftauffüllung (0.5 - 1.0 ml) durchgeführt werden. Dies führte zum Anlegen des inneren Irissaumes an das Hornhautendothel, also einer breitflächigen, geschlossenen vorderen Synechie. War der Pupillarblock eingetreten, wurde die Kanüle unter leichter Druckaufwendung vorsichtig wieder herausgezogen. Das in der Iris entstandene Loch verschloß sich durch sofort einsetzende Fibrinbildung.

Nach Entfernen der Klemme und des Lidspanners wurde

das linke Auge vorbereitet. Hier verfuhren wir bezüglich der Kammerwasseraspiration, der Pilocarpininjektion und Iristraumatisierung genau wie beim rechten Auge. Zur Entfernung der Pilocarpins[R] wählten wir einen neuen Einstichkanal, der dem für die retroiridale Luftauffüllung glich. Hierbei verzichteten wir dann aber auf die retroiridale Luftauffüllung und die vorherige Iristraumatisierung.

Die Gesamtdauer der Operation betrug 25 - 30 Minuten, wobei 15 Minuten auf die Erzeugung einer intraokularen Tensionserhöhung entfielen.

Anschließend kontrollierten wir regelmäßig den Druck durch Messung mit dem Schiötz Tonometer unter Novesine[R], bei der 3-Stunden-Serie alle 30 Minuten, bei der 9-Stunden-Serie alle 60 Minuten.

5.2. Probengewinnung und -aufarbeitung

Nach Ablauf der für das Experiment gewählten Zeit (3 h oder 9 h) wurde eine letzte Druckmessung an beiden Augen vorgenommen. Anschließend schläferten wir das Kaninchen mit einer Überdosis Nembutal[R] (10 ml) und einer Luftinjektion (20 ml) in die Ohrvene ein. Im Anschluß daran dekapitierten wir das Kaninchen. In einem, mit Heparin vorbereiteten Reagenzglas entnahmen wir aus der Aorta Blut für die Plasmauntersuchung. Bei der Präparation der Augen begannen wir stets mit dem "Glaukomauge" und hielten uns an folgende Reihenfolge:

1. Epithelabrasio (mit einem Hockeymesser).
2. Kammerwasseraspiration (mit einer 18er Nadel und 2 ml Spritze).
3. Hornhautexcision (mit einer Hornhautschere, die Hornhaut wurde in einem Kleenex-Tuch durch Abstreichen leicht vorgetrocknet).
4. Linsenexprimierung (vorwiegend mit Kapsel).

5. Glaskörperaspiration (mit einer 5 ml Spritze ohne Nadel; der Glaskörper wurde vorher, wenn nötig mit einem Einmalskalpell zerkleinert).

Dieses Vorgehen nahm im Durchschnitt 15 Minuten pro Auge in Anspruch. Alle Substanzen wurden sofort mit einer Mettler Analysenwaage H 35 gewogen; Glaskörper und Kammerwasser in einem mit 2 ml 0.5 n $HClO_4$ vorbereitetem Reagenzglas. Die Hornhautbestandteile wurden in flüssigem Stickstoff aufbewahrt, bis sie an das Gerät Kryofix der Firma WKf, Firma elektrophysikalischen Apparatebau (Brandau/OdW) angeschlossen wurden und dort für mindestens 15 h verblieben. In gefriergetrocknetem Zustand wurden sie erneut gewogen, zerkleinert und mit 1 ml 0.5 n $HClO_4$ gepottert. Mit der Laborzentrifuge Typ Christ Universal Junior III der Firma Heraeus Christ GmbH (Osterode/Harz) wurden sie jetzt zentrifugiert (10 min bei 5000 U/min, diese Werte wurden auch bei allen weiteren Zentrifugenvorgängen eingehalten), der Überstand abgegossen und der Vorgang mit 1 ml 0.5 n $HClO_4$ wiederholt. Beide Überstände wurden mit 10 n, 1 n und 0.1 n KOH neutralisiert (pH 6.5 - 7.5). Die pH-Messung nahmen wir mit pH-Meter und Elektrode der Firma Ingold (Frankfurt) vor. Das neutralisierte Substrat wurde nochmals zentrifugiert (dabei fällt das Kaliumperchlorat aus) und der Überstand im Rotavapor der Firma Büchi (Schweiz) eingedampft. Die Eindampfe wurde in 1 ml 0.1n HCl gelöst und eingefroren. In diesem Zustand wurden die Analysen bis zum Auftragen auf die Ionenaustauscher-Säulen bei -26° C aufbewahrt. Mit Kammerwasser, Glaskörper und Plasma verfuhren wir in gleicher Weise. Bei diesen Substanzen entfiel lediglich der Vorgang des Lyophilisierens und Potterns. Die Plasmamenge betrug jeweils 1 ml.

5.3. Analyse

5.3.1. Analysenapparatur

Aminosäuren sind per definitionem Verbindungen mit einer Carboxyl- (sauren) und einer Aminogruppe (basisch); es sind L-Aminocarbonsäuren. Sie sind Bestandteil aller Proteine. Die Aminosäuren kann man einteilen in saure, neutrale und basische, je nachdem, ob sie einen Überschuß an Carboxylgruppen, ein Gleichgewicht von Carboxyl- und Aminogruppen oder einen Überschuß an Aminogruppen haben. Die einzelne Aminosäure hat den Charakter eines amphoteren Elektrolyten, das heißt, je nach Wasserstoffionenkonzentration der Lösung ist sie Kation, Anion oder Zwitterion. Die Dissoziationsform ist für jede Aminosäure durch einen bestimmten pH-Wert charakterisiert. Diesen "Isoelektrischen Punkt" kann man zur Aminosäuretrennung benutzen.

Die erste automatisch registrierende Apparatur konstruierten Spackman, Stein & Moore (1958). In Abwandlung dieser Methode veröffentlichte Welge-Lüßen (1969) erste Ergebnisse der Aminosäurezusammensetzung an Einzelaugen. Das Kernstück seiner Apparatur ist die Ionenaustauschsäule mit Ionenaustauscherharz, durch das die sequentielle Aminosäurenauswaschung stattfindet. Die Aminosäuren werden zunächst an den Kunstharz gebunden und dann in Abhängigkeit vom pH-Wert nacheinander wieder gelöst und ausgewaschen. Arbeitet man unter definierten Bedingungen, so werden die Aminosäuren eines aufgetragenen Gemisches in einer festgelegten Reihenfolge eluiert. Diese Reihenfolge ist abhängig von:

1. Harzpartikelgröße und -porengröße
2. Durchmesser und Länge der Säule

3. pH, Ionenstärke und Fließgeschwindigkeit des Elutionspuffers

4. Arbeitstemperatur

5. Ladung und Seitengruppe der Aminosäure

Die Konzentration der so getrennten Aminosäuren kann durch Zugabe eines Farbstoffes meßbar gemacht werden. Wir verwendeten Ninhydrin, das mit der NH_3-Gruppe der Aminosäuren zu einem blauvioletten Farbstoff reagiert, so, daß nach Zugabe von Ninhydrin im Überschuß die in einem Photometer gemessene Extinktion proportional zur Konzentration der jeweiligen Aminosäurefraktion ist.

Insgesamt ergibt sich also für unsere Analysenapparatur folgender Aufbau:

Die auf eine Austauschersäule aufgetragene Probelösung wird durch Pufferlösungen verschiedener pH-Werte (die durch eine Zeitschaltuhr in geeigneter Reihenfolge automatisch zugegeben werden), bei konstanter Durchflußgeschwindigkeit (Kontrolle durch Messung der Tropfgeschwindigkeit am Ausfluß der Anlage) und konstantem Druck (Kontrolle durch zuschaltbares Manometer) wieder ausgespült. Anschließend wird das Eluat mit Ninhydrin (Ninhydrin fließt mit einer Geschwindigkeit von 1,5 ml/h) im Verhältnis 2 : 1 gemischt und 20 Minuten bei 100° C gekocht. (Die Puffer- und Ninhydrinbeförderung bewerkstelligen wir mit Labotron - Präzisionslaborpumpen). Dann wird die Farbstoffmenge im Beckman Photometer DB bei 578 nm gemessen und fortlaufend von einem Beckman Laborschreiber (x-t-Schreiber) registriert.

Die Messung der sauren und neutralen Aminosäuren nehmen wir tagsüber vor, die der Basischen nachts. Das freie Intervall nutzen wir für die jeweilige Säule zur Regeneration.

Wir trennen die Aminosäuren unter folgenden Bedingungen:

A. Trennung von sauren und neutralen Aminosäuren

1. Amberlite CG 120 (Kunstharz mit einer Korngröße von 35 - 45 μ)

2. Teflonschlauch von 2 mm Durchmesser und 160 cm Länge

3.a. 1. Phase (5 h) Puffer-pH : 3.23

3.b. 2. Phase (5 h) Puffer-pH : 4.25
beide Phasen mit einer Fließgeschwindigkeit von 3 ml/h

4. 50° C mit Hilfe eines Wassermantels

B. Trennung von basischen Aminosäuren

1. Amberlite CG 120

2. Teflonschlauch von 2 mm Durchmesser und 60 cm Länge

3.a. 1. Phase (5 h) Puffer-pH : 4.20

3.b. 2. Phase (9 h) Puffer-pH : 5.28
beide Phasen mit einer Fließgeschwindigkeit von 3 ml/h

4. 25° C in der 1. Phase und
50° C in der 2. Phase

C. Regenerationsvorgang

1. Spülen

1.a. große Säule : 5 h mit 0.2n NaOH

1.b. kleine Säule : 5 h mit 0.2n NaOH

2. Neutralisieren

2.a. große Säule : 2.5 h mit Puffer-pH : 3.23

2.b. kleine Säule : 2.5 h mit Puffer-pH : 4.20

5.3.2. Berechnung der Aminosäurekonzentrationen

Die vom x-t-Schreiber in Abhängigkeit von der Zeit gelieferte Extinktion ist aufgrund des Lambert-Beerschen-Absorptionsgesetzes direkt proportional zur Konzentration der zu untersuchenden Aminosäurefraktion.

Die Extinktion wird in einer Konzentrations-Zeit-Funktion aufgezeichnet. Eine zu untersuchende Aminosäure mit der gesamten Stoffmenge ν ist proportional dem Zeitintegral der entsprechenden Konzentrations-Zeit-Funktion (da das Volumen der Apparatur ja unverändert ist). Es muß also die Gesamtfläche des zu einer Aminosäure gehörigen peaks ausgemessen werden.

Bei der Flächenmessung eines peaks treten im wesentlichen drei Probleme auf:

1. Schwankungen in der Färbeaktivität des Ninhydrins lassen sich nicht vermeiden (mit etwa 10 % Fehlerbreite werden sie als sehr groß gegenüber der sonstigen Fehlerbreite der Apparatur angegeben). Auch durch Lagerung unter Lichtschutz im Kühlschrank und wöchentlicher Erneuerung des Farbstoffs läßt sich dieser Fehler nicht wesentlich verkleinern. Deshalb setzen wir zu Beginn der Experimente eine Standardlösung (2×10^{-8} Mol/ml Norleucin) an, die mit jeder Analyse mitläuft. Auf diese Weise erhalten wir einen Färbeindex zur Normierung.

2. Die Extinktionsnullinie zeigt einen geringen Anstieg mit der Zeit, er wird durch Verunreinigungsablagerungen im Laufe der Analyse hervorgerufen. Deshalb legen wir mit Hilfe der gut isolierten peaks eine Nullinie fest, die zur Korrektur aller Peakhöhenausmessungen herangezogen

wird. (Alle angegebenen Werte sind also "Nullinien - korrigiert").

3. Am schwerwiegensten erwies sich das Auftreten von nicht isolierten peaks. Will man auch hier nicht auf eine Auswertung verzichten, so muß man Annahmen über die Peakform zugrunde legen. Die Form der isolierten peaks legt einen Konzentrations-Zeit-Zusammenhang im Sinne einer Gaußfunktion nahe; von der auch bei der im Mechanismus vergleichbaren Elektrophorese ausgegangen wird. (Gute Übereinstimmung zeigen von uns durchgeführte empirische Anpassungen an die analytische Form). Damit läßt sich aber auch eine für die Auswertung der Peakfläche hinreichend genaue und sehr bequem zu handhabende Formel angeben:

$$A = \int_{0}^{\infty} f(x)\,dx = a \cdot f(x_{max}) \cdot x_{1/2}$$

wobei für eine Gaußfunktion gilt:

$$f(x) = B \cdot e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}}$$

mit

$f(x_{max}) = B$ - Höhe des peaks

$x_{1/2} = \sigma \cdot \sqrt{2\ \ln 2}$ - Breite des peaks bei halber Höhe

$a = \sqrt{\frac{\pi}{\ln 2}}$ - eine Konstante

Gegenüber anderen Methoden zur Bestimmung der Peakfläche (z. B. Dreiecksmethode durch Leube 1978) hat dieser Ansatz einen wesentlichen Vorteil - es ist leicht möglich, auch nicht isolierte peaks auszuwerten. Bei starker Überlappung und nicht zugänglicher Breite bei halber Höhe können auch andere

Höhen benutzt werden.

(z. B. ergibt sich: $x_{2/3} = x_{1/2} \cdot \sqrt{\ln\frac{3}{2} - 1}$)

Die so ermittelten Peakflächen werden zur Bestimmung der Konzentration $[AS_{\text{in der Probe}}]$ der zu untersuchenden Aminosäure in der zugrundeliegenden Probe benutzt.

Zur Berechnung bedienen wir uns folgender Größen:

ν die gesamte Stoffmenge der zu untersuchenden Aminosäure in der gesamten Probe.

V_{ges} das Volumen, in dem die gesamte Stoffmenge gelöst wird.

V_{auf} die eingesetzte Analysenmenge.

Die durch die Anlage geschickte Stoffmenge ist:

$$\frac{V_{auf}}{V_{ges}}$$

Da die Peakfläche A der durch die Anlage geschickten Stoffmenge ν proportional ist und das gleiche für die Stoffmenge ν_o einer Eichlösung der gleichen Aminosäure mit der Peakfläche A_o gilt, ist

$$\frac{A}{A_o} = \frac{\nu \cdot \frac{V_{auf}}{V_{ges}}}{\nu_o}$$

für ν_o gilt außerdem

$$\nu_o = [AS_{Eich}] \cdot V_{Eich}$$

$[AS_{Eich}]$ - Konzentration der Aminosäure in der Eichlösung

V_{Eich} - aufgetragenes Volumen der Eichlösung

demnach ist

$$\nu = \frac{A}{A_o} \cdot [AS_{Eich}] \cdot V_{Eich} \cdot \frac{V_{ges}}{V_{auf}}$$

Die Konzentration im Gewebe des Auges errechnet sich also

1. in der flüssigen Phase

$$[AS_{in\ der\ Probe}] = \frac{\nu}{V_{Probe}}$$

V_{Probe} - Gesamtvolumen der unbearbeiteten Probe

2. in der festen Phase

$$[AS_{in\ der\ Probe}] = \frac{\nu}{M_{Probe}}$$

M_{Probe} - Gesamtmasse der unbearbeiteten Probe

Als weiterer Faktor muß der Färbeindex berücksichtigt werden

$$\frac{F_{Eich}}{F}$$

F_{Eich} - Fläche des Norleucinpeaks in der Eichkurve

F - Fläche des Norleucinpeaks in der Analyse

Insgesamt erhalten wir also für die Konzentration der Aminosäure in der Probe folgendes Ergebnis:

$$[AS_{in\ der\ Probe}] = \frac{A}{A_o} \cdot \frac{F_{Eich}}{F} \cdot \frac{1}{V_{Probe}} \cdot \frac{V_{ges}}{V_{auf}} \cdot [AS_{Eich}] \cdot V_{Eich}$$

V_{Probe} muß in der festen Phase durch M_{Probe} ersetzt werden.

Die oben angesprochene Eichung nahmen wir vor, indem wir die Ergebnisse von 14 kompletten Eichlösungen miteinander verglichen. Die Eichlösung besteht aus jeweils 2×10^{-8} Mol/ml aller zu analysierenden Aminosäuren. Der Mittelwert der 14 Flä-

chenmessungen jeder Aminosäure stellt die Grundlage für die weiteren Berechnungen dar. Der dabei errechnete prozentuale Fehler ($\sigma/\bar{x}$) reicht von 3.8 % für Arginin bis 13.3 % für Methionin. Welge-Lüßen und Oppermann (1970) fanden eine Fehlerbreite von 1.0 - 11.2 %.

5.4. Statistische Auswertung

Mit Hilfe statistischer Prüfverfahren kann auch für medizinische Untersuchungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit α errechnet werden. Bei kleinem Stichprobenumfang ist die Normalverteilung nicht mehr exakt genug. Wir bedienen uns daher der t-Verteilung von Student, die Irrtumswahrscheinlichkeit und Stichprobenumfang (n) berücksichtigt. Für den t-Test gilt:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_{M_1}^2}{n_1} + \frac{s_{M_2}^2}{n_2}}}$$

dabei gilt:

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{n} x_i \qquad \text{Mittelwert}$$

$$s_M = \frac{\sigma}{n} \qquad \text{Standardabweichung des Mittelwertes}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \qquad \text{Standardabweichung}$$

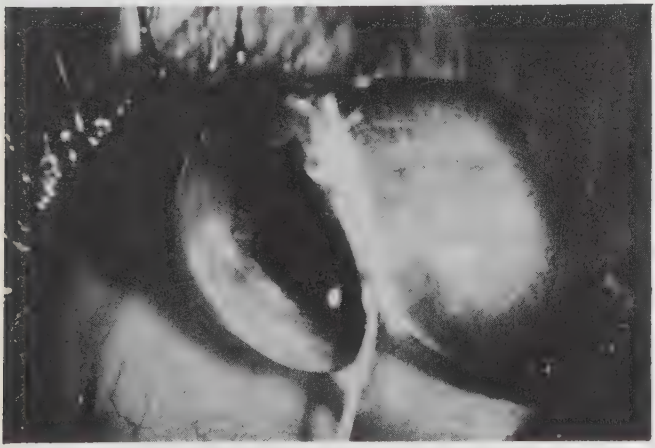
An die Stelle des Stichprobenumfangs tritt der Freiheitsgrad f, erklärt als die Differenz aus Stichprobenumfang n und Anzahl m der zur Berechnung verwendeten Maßzahlen; in diesem Fall also

$$f = n_1 + n_2 - 2$$

Mit den Werten t und f wird der entsprechende Tafelwert, die zugehörige Wahrscheinlichkeit p aufgesucht. Von einer "signifikanten" Differenz wird bei $p < 0.05$ ($\alpha < 5\ \%$) gesprochen.

6. Ergebnisse

Bei 31 Kaninchen wird einseitig die Vorderkammer punktiert und Pilocarpin^{R} injiziert. Nach Iristraumatisierung bildet sich im Pupillarbereich ein Fibringewebe, sodaß retroiridal injizierte Luft zu einem Pupillar-Kammerwinkel-Block führt und die intraokulare Drucklage erhöht. Am Gegenauge wird gleichermaßen vorgegangen, eine Luftinjektion jedoch unterlassen. Bei acht Tieren perforiert das Limbusgewebe nach frühestens 5, spätestens 8 Stunden, sodaß eine chemische Aufarbeitung nicht erfolgen kann.



Kaninchenauge: Spontanperforation am Limbus mit Prolaps von Glaskörpergewebe

Wir untersuchen die freien Aminosäuren im Epithel und Stroma der Hornhaut, im Kammerwasser und Glaskörper beider Augen, sowie im Plasma. Insgesamt stehen uns mit vollständigen Analysen 16 Tiere zur Verfügung, wovon bei acht Tieren der Druck über

neun Stunden erhöht ist.

Makrophoto des enucleierten Kaninchenauges,
Blutung neben der Skleraruptur

6.1. Klinik

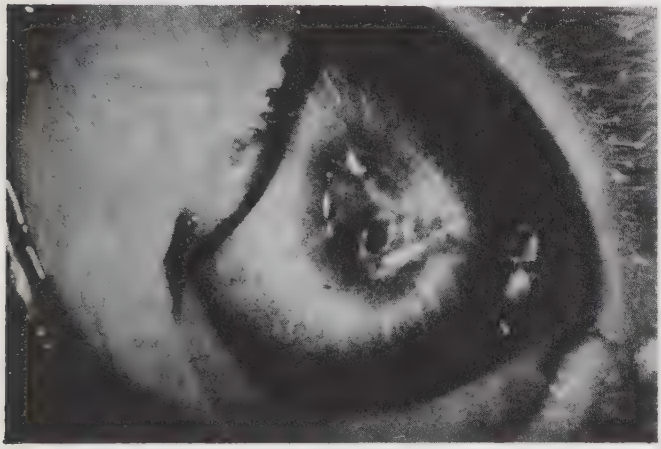
Die Druckwerte schwanken bei halbstündiger Messung der drei-Stunden-Serie zwischen 50.6 und 81.7 mm Hg. Der durchschnittliche Mittelwert beträgt 72.86 ± 12.58 mm Hg.

Die Druckwerte liegen bei der neun-Stunden-Serie, in stündlichen Abständen gemessen, zwischen 37.2 und 59.1 mm Hg. Der durchschnittliche Mittelwert beträgt 47.83 ± 7.96 mm Hg.

Spaltlampenmikroskopisch ist um die schräge Perforationsstelle in der Hornhaut ein grauer Ring im Parenchym sichtbar. Die Transparenz der Hornhaut ist schwer zu beurteilen. Die Bindehaut ist reizfrei. Die Iris liegt überall der Hornhautrückfläche an. Die Pupille ist von Fibrin bedeckt.

Am Vergleichsauge ist die Hornhaut bis auf die Einstichstelle klar. Die Vorderkammer ist gering abgeflacht, steht aber überall. Die Pupille ist teilweise von Fibrin bedeckt.

Der Wassergehalt des Stromas im Vergleichsauge beträgt 76.24 $\pm$ 1.31 %; bei den dreistündig druckerhöhten Augen liegt er bei 75.48 $\pm$ 1.04 %; bei den neunstündig druckerhöhten Augen bei 80.33 $\pm$ 1.22 %.



Kaninchenauge nach i. o. Druckerhöhung, spaltlampenmikroskopisch

6.2. Aminosäuren

6.2.1. Werte der Vergleichsaugen

6.2.1.1. Epithel

Drei Stunden nach Vorderkammerpunktion und Iristraumatisierung zeigen die freien Aminosäuren im Epithel für Taurin mit 1703 x 10^{-8} Mol/g den höchsten Wert, gefolgt von Glutaminsäure (485.9 x 10^{-8} Mol/g), Glycin (435 x 10^{-8} Mol/g) und Alanin (406.4 x 10^{-8} Mol/g). Die Konzentrationen von Cysteinsäure, Asparaginsäure, Methionin und Ornithin sind ungefähr um eine Zehnerpotenz kleiner. Citrullin, Valin, Isoleucin

Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Lysin, Histidin und Arginin zeigen die geringsten Konzentrationen (10.6 - 96.7 x 10^{-8} Mol/g).

Nach neun Stunden hat ebenfalls Taurin mit 688.9 x 10^{-8} Mol/g den höchsten Wert, gefolgt von Glutaminsäure (249.5 x 10^{-8} Mol/g), Glycin (242.3 x 10^{-8} Mol/g) und Alanin (181.8 x 10^{-8} Mol/g). Valin, Leucin, Ornithin, Lysin, Histidin und Arginin zeigen die geringsten Konzentrationen (22.2 - 91.4 x 10^{-8} Mol/g). Cysteinsäure, Asparaginsäure und Isoleucin nehmen dazwischenliegende Werte ein (129.3, 147.8 und 101.8 x 10^{-8} Mol/g).

6.2.1.2. Stroma

Auch im Stroma hat Taurin den höchsten Wert (112.4 x 10^{-8} Mol/g H_2O); hoch konzentriert sind Glycin (67.2 x 10^{-8} Mol/g H_2O), Glutaminsäure (54.0 x 10^{-8} Mol/g H_2O) und Alanin (53.3 x 10^{-8} Mol/g H_2O). Citrullin (4.8 x 10^{-8} Mol/g H_2O), Tyrosin (7.6 x 10^{-8} Mol/g H_2O) und Phenylalanin (9.6 x 10^{-8} Mol/g H_2O) weisen niedrige Konzentrationen auf. Die übrigen Aminosäuren liegen zwischen 10.3 und 26.7 x 10^{-8} Mol/g H_2O.

Nach neun Stunden ist wiederum Taurin (103.7 x 10^{-8} Mol/g H_2O) am höchsten konzentriert, gefolgt von Glycin (52.3 x 10^{-8} Mol/g H_2O), Glutaminsäure (43.8 x 10^{-8} Mol/g H_2O) und Alanin (38.6 x 10^{-8} Mol/g H_2O). Die geringsten Konzentrationen haben Citrullin (4.6 x 10^{-8} Mol/g H_2O) und Tyrosin (4.7 x 10^{-8} Mol/g H_2O). Zwischen 5.3 und 21.7 x 10^{-8} Mol/g H_2O liegen die restlichen Aminosäuren.

6.2.1.3. Kammerwasser

Das Kammerwasser enthält als höchste Konzentration Glycin (56.9 x 10^{-8} Mol/g), Alanin (43.5 x 10^{-8} Mol/g) und Glutaminsäure (36.6 x 10^{-8} Mol/g). Niedrigere Konzentrationen besitzen die übrigen Aminosäuren (3.3 - 16.0 x 10^{-8} Mol/g).

Glycin (42.9 x 10^{-8} Mol/g), Alanin (39.1 x 10^{-8} Mol/g) und Glutaminsäure (26.7 x 10^{-8} Mol/g) besitzen auch nach neun Stunden die höchsten Konzentrationen. Die Konzentrationen der übrigen Aminosäuren reichen von 3.8 bis 12.0 x 10^{-8} Mol/g.

6.2.1.4. Glaskörper

Im Glaskörper sind insgesamt nur geringe Aminosäuremengen vorhanden. Die geringsten Werte zeigen Taurin, Citrullin und Isoleucin (0.5, 0.8 und 0.9 x 10^{-8} Mol/g). Höhere Konzentrationen haben Ornithin, Lysin und Arginin (135.4, 121.2 und 54.6 x 10^{-8} Mol/g). Die übrigen Aminosäuren nehmen dazwischen liegende Werte ein (1.1 - 12.6 x 10^{-8} Mol/g).

Nach neun Stunden zeigen Citrullin und Methionin (0.8 und 0.9 x 10^{-8} Mol/g) die geringsten Werte; Glutaminsäure und Alanin (8.8 und 6.4 x 10^{-8} Mol/g) die höchsten Werte. Die restlichen Aminosäuren liegen zwischen 1.1 und 5.2 x 10^{-8} Mol/g.

6.2.2. Plasma

Nach drei Stunden Druckerhöhung zeigen Glycin (62.3 x 10^{-8} Mol/g) und Alanin (34.7 x 10^{-8} Mol/g) herausragende Plasmakonzentrationen. Auch Taurin, Arginin und Valin (21.5, 12.6 und 10.4 x 10^{-8} Mol/g) sind hoch konzentriert. Die übrigen Aminosäuren liegen tiefer (2.9 bis 9.3 x 10^{-8} Mol/g).

Nach neun Stunden Druckerhöhung zeigen sich deutliche Verminderungen der Konzentrationen: Glycin 37 vorher 62.3 x 10^{-8} Mol/g, Alanin 30 vorher 34.7 x 10^{-8} Mol/g, Taurin 10.8 vorher 21.5 x 10^{-8} Mol/g, Glutaminsäure 7.3 vorher 15.8 x 10^{-8} Mol/g und Arginin 7.7 vorher 12.6 x 10^{-8} Mol/g.

6.2.3. Werte nach intraokularer Druckerhöhung

Nach drei- und neunstündiger Druckerhöhung werden 17 Aminosäuren in 1. Hornhautepithel, 2. Hornhautstroma, 3. Kammerwasser und 4. Glaskörper bestimmt.

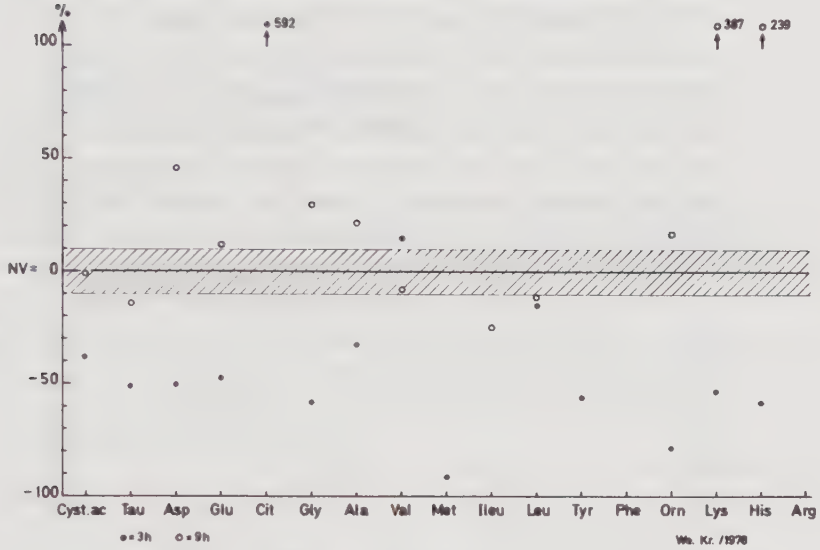
Da wir im Plasma zwischen der drei Stunden und neun Stunden Serie bei sauren Aminosäuren (Cysteinsäure, Taurin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin und Alanin) deutliche Veränderungen im Sinne einer Erniedrigung finden und damit die Ausgangskonzentrationen verändert, ziehen wir für unsere Darstellung der Ergebnisse jeweils das Partnerauge heran. Die Vergleiche stellen wir als prozentuale Veränderungen graphisch dar.

6.2.3.1. Epithel

Im Epithel steigen Citrullin und Valin nach dreistündiger Druckerhöhung gegenüber dem Vergleichsauge an. Zwölf Aminosäuren fallen ab, davon acht statistisch signifikant: Cysteinsäure, Taurin, Asparaginsäure, Glycin, Alanin, Ornithin und Lysin. Die Konzentrationen von Methionin, Leucin, Tyrosin und Histidin nehmen ebenfalls ab, allerdings läßt sich wegen der geringen Analysenzahl keine statistische Signifikanz für diesen Abfall nachweisen.

Nach neunstündiger Druckerhöhung steigt nur Asparaginsäure gegenüber dem Vergleichsauge statistisch signifikant an. Glutaminsäure, Glycin, Alanin,

Ornithin, Lysin und Histidin weisen die gleiche Tendenz auf.



Aminosäurekonzentrationen im Epithel nach i. o. Druckerhöhung (prozentuale Veränderung gegenüber dem Partnerauge).

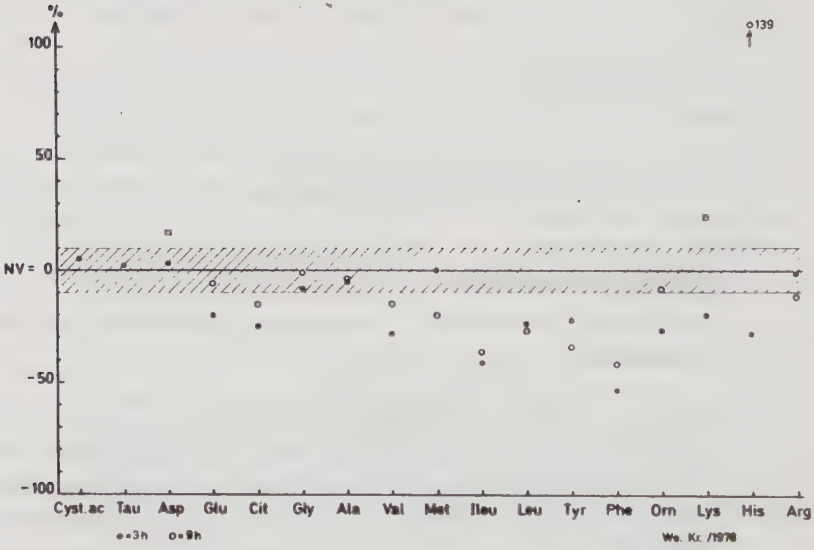
Beim Vergleich einzelner Aminosäuren nach drei- und neunstündiger Druckerhöhung zeigen Cysteinsäure, Taurin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin und Ornithin nach neun Stunden statistisch signifikant höhere Konzentrationen als nach drei Stunden. Alanin, Leucin, Lysin und Histidin verhalten sich wie Cysteinsäure etc., allerdings ohne statistisch nachweisbare Signifikanz. Valin nimmt ab.

6.2.3.2. Stroma

Im Stroma sehen wir nach drei Stunden keine Anstiege. Zwei Aminosäuren - Isoleucin und Phenylalanin - sind

statistisch signifikant erniedrigt gegenüber dem Vergleichsauge; Glutaminsäure, Citrullin, Valin, Leucin, Tyrosin, Ornithin, Lysin und Histidin fallen nur minimal im Vergleich zum druckerhöhten Auge.

Nach neunstündiger Druckerhöhung sind die Konzentrationen von Histidin und Lysin gestiegen, nur Histidin statistisch signifikant. Isoleucin, Tyrosin und Phenylalanin sind statistisch gesenkt gegenüber dem Vergleichsauge. Arginin, Citrullin, Valin, Methionin und Leucin fallen ab. Cysteinsäure und Taurin konnten nicht bestimmt werden.

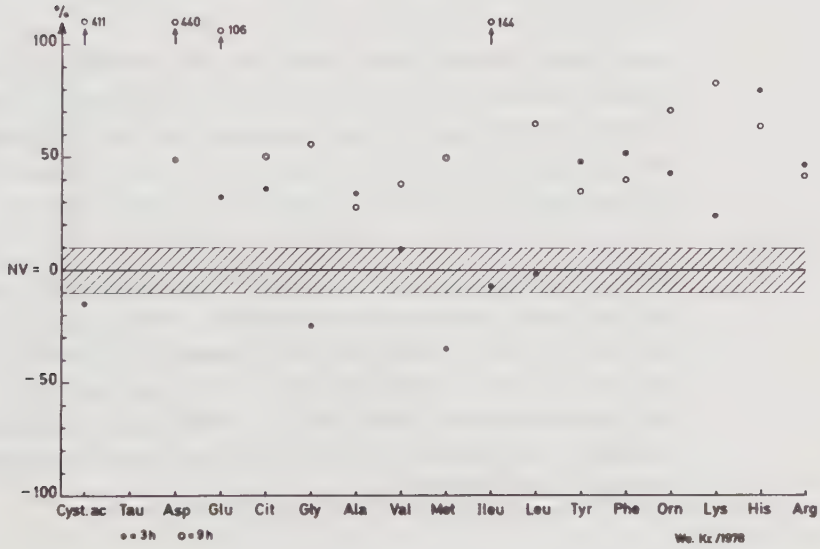


Aminosäurekonzentrationen im Stroma nach i. o. Druckerhöhung (prozentuale Veränderung gegenüber dem Partnerauge).

Der Vergleich der drei Stunden druckerhöhten mit den neun Stunden druckerhöhten Augen zeigt statistisch signifikant höhere Werte für Glutaminsäure, Glycin und Histidin nach neun Stunden. Asparaginsäure, Citrullin, Alanin, Valin, Isoleucin, Phenylalanin, Ornithin und Lysin steigen ebenfalls an, wenn auch nicht statistisch beweisbar.

6.2.3.3. Kammerwasser

Nach drei Stunden Druckerhöhung sind 10 Aminosäuren, davon sieben - Asparaginsäure, Citrullin, Alanin, Tyrosin, Phenylalanin, Histidin und Arginin - statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Vergleichsauge; Glutaminsäure, Ornithin und Lysin weisen die gleiche Tendenz auf. Cysteinsäure, Glycin und Methionin fallen ab.



Aminosäurekonzentrationen im Kammerwasser nach i. o. Druckerhöhung (prozentuale Veränderung gegenüber dem Partnerauge).

Nach neun Stunden sind 16 Aminosäuren erhöht, davon fünf - Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin, Isoleucin und Lysin - statistisch signifikant angestiegen.

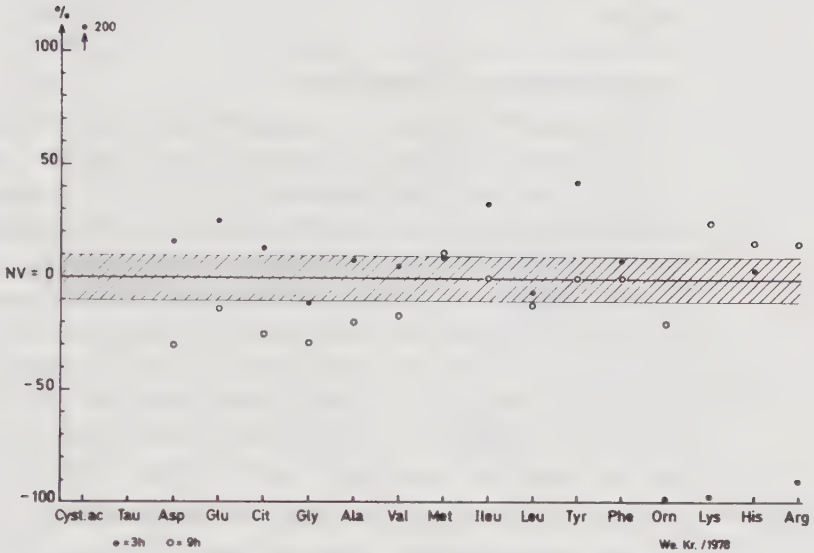
Asparaginsäure, Glutaminsäure, Citrullin und Glycin sind nach neun Stunden Druckerhöhung statistisch signifikant höher konzentriert, Tyrosin jedoch niedriger als die drei Stunden Werte.

6.2.3.4. Glaskörper

Beim Vergleich der dreistündig druckerhöhten Augen mit den Kontrollaugen sind sechs Aminosäuren erhöht, davon zwei statistisch signifikant - Isoleucin und Tyrosin - , bei Cysteinsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Citrullin waren die Anstiege statistisch nicht beweisbar. Vier Aminosäuren nehmen ab, Glycin, Ornithin, Lysin und Arginin, nur Glycin nicht statistisch signifikant.

Nach neun Stunden konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Vergleichsauge messen. Methionin, Lysin, Histidin und Arginin weisen steigende, acht Aminosäuren wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, Citrullin, Glycin, Alanin, Valin, Leucin und Ornithin fallende Tendenz auf.

Der Vergleich der drei Stunden druckerhöhten Augen mit den neun Stunden druckerhöhten Augen ergibt einen statistisch signifikanten Konzentrationsabfall für Valin und Tyrosin. Bis auf Lysin im Rahmen einer statistischen Signifikanz, Methionin, Ornithin, Histidin und Arginin weisen auch die übrigen Aminosäuren diese Tendenz auf.



Aminosäurekonzentrationen im Glaskörper nach i. o. Druckerhöhung (prozentuale Veränderung gegenüber dem Partnerauge).

7. Diskussion

7.1. Klinik

7.1.1. Experimentelle Druckerhöhung

Das primäre Glaukom wird allgemein als multifaktorielles Krankheitsbild angesehen. Die meisten experimentellen Arbeiten befassen sich mit der Kammerwinkelregion, an der auch therapeutische Maßnahmen zuerst einsetzen. Da der Kammerwinkel des menschlichen Auges nur mit dem von Primaten vergleichbar ist, der Kammerwinkel von anderen Versuchstieren jedoch keine vergleichbare Struktur mit der des Menschen aufweist, ist eine experimentelle Druckerhöhung allgemein problematisch. Diese Schwierigkeiten sind im Schrifttum häufig dargestellt:

1. mechanische Möglichkeiten mit Kammerwinkelverlegung durch Kalvin, Kupfer, Maguritsas u. a.
2. chemische Möglichkeiten durch Dyster-Aas, Luntz, Perkins u. a.

Die erste Möglichkeit erschien uns aus Gründen der Reproduzierbarkeit am günstigsten. Wir füllten nach Barkan (1951) die Vorderkammer maximal mit Luft. Schon nach 45 Minuten war der anfangs erhöhte Druck wieder gefallen; deshalb schied dieses Verfahren aus. Die von uns benutzte Methode ist unseres Wissens bisher nicht im Tierexperiment benutzt, aus der Klinik jedoch bei Kammerstellung durch Luft bei weiter Pupille als Gefahr bekannt. Bei 31 Versuchen gelang es immerhin, in 23 Fällen eine Druckerhöhung über 9 Stunden (bzw. 3 Stunden) zu erhalten.

7.1.2. Reproduzierbare Druckmessung

Ein weiteres Problem ist die exakt reproduzierbare

Druckmessung. Die Applanationstonometrie nach Goldmann (1954) ist sicher zur Zeit die genaueste (Straub 1970). Dieses Instrument ist unabhängig von der Rigidität des Bulbus, weil es Form und Volumen des Auges am wenigsten ändert - 0.5 mm^3 Volumenänderung. Im Experiment konnten wir das Goldmannsche Applanationstonometer aus äußeren Gründen nicht anwenden. Wir verwendeten die Impressionstonometrie nach Schiötz. Die Nachteile des Schiötz Tonometers liegen in seiner komplizierten Konstruktion und im Wirkungsprinzip, das eine Eindellung der abgeflachten Hornhaut mit einer Volumenänderung des Bulbus um 11 - 20 mm^3 zur Folge hat. Als ein Vorteil gilt jedoch die gute Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse. Für die Humanmedizin gibt Leyhdecker folgende Fehlerquellen bei Anwendung des Schiötz Tonometers an:

1. Rigidität des Bulbus
2. Druck mit den Fingern des Arztes auf das Auge
3. muskulär-psychische Anspannung des ängstlichen Patienten
4. nicht senkrechtes Aufsetzen des Tonometers
5. unexakte Standardisierung und mangelnde Reinigung des Meßgerätes.

Wir richten uns bei der Messung und Definition der intraokularen Druckerhöhung nach Küchle und Rohrschneider (1953), die die Tonometrie beim Kaninchenauge näher untersuchten. Hier werden als die beiden hauptsächlichen Fehlerquellen angegeben:

1. Der an Hand der Eichkurven von Schiötz in mm Hg umgerechnete Meßwert am Kaninchenauge entspricht nicht dem wirklichen Augendruck (Bliedung 1923).
2. Rein methodische Meßfehler (schon normalerweise ergeben sich verschiedene Meßwerte bei demselben Auge).

Die rein methodischen Meßfehler sind beim Kaninchen etwa doppelt so groß als beim Menschen. Durch Ausschaltung spontaner Abwehrbewegungen (Narkose) kann der Meßfehler wesentlich verringert werden. Küchle et al. fanden bei einer Versuchsreihe von 60 Kaninchenaugen einen dreifachen mittleren Fehler (7.5 g - Gewicht) von etwa $\pm$ 2 Skalenteilstrichen. Von einer signifikanten Druckerhöhung kann also erst gesprochen werden, wenn die Differenz zum Ausgangswert mehr als drei Teilstriche beträgt.

Wir führten die Tonometrie bei unseren Tieren in tiefer Nembutal^{R}-Narkose durch und nahmen sie stets durch den gleichen Untersucher vor. Der von Küchle erwähnte Fehler der falschen Druckerhöhung durch vermehrte Anspannung der äußeren Augenmuskeln war nicht mehr gegeben. Auch die von Leyhdecker angegebenen Fehlerquellen wurden vom Untersucher berücksichtigt.

Die Pilocarpininjektion selbst erzeugte keinen Druckanstieg. Aus der Humanpathologie ist zwar bekannt, daß Miotica (Pilocarpin^{R}) beim Glaukom drucksenkend wirken, am gesunden Auge besitzt Pilocarpin^{R} jedoch einen mit der Tonometermessung kaum nachweisbaren Einfluß auf den Augendruck (Köllner 1916, Thiel 1915). Wir hatten durch Druckmessung vor dem Experiment keine Druckerhöhung registriert. Außerdem waren die Tieraugen nicht durch andere Experimente vorher verändert.

Druckveränderungen können auch als Antwort auf chemische oder mechanische Irritation der Cornea, Conjunctiva und Iris oder nach Paracentese eintreten. Sie beruhen auf lokaler Vasodilatation, Miosis und Kammerwasservolumenänderung des manipulierten Auges. Sears (1960) fand, daß innerhalb von zwei Minuten eine Gefäßerweiterung der Iris eintritt und die Pupille

kleiner wird. Nach fünf bis zehn Minuten ist ein Maximum erreicht. Zu diesem Zeitpunkt hat auch der intraokulare Druck seine Spitzen mit 10 - 25 mm Hg über dem Ausgangswert. Nach 40 - 60 Minuten jedoch kehrt der Druckwert auf den Ausganswert oder niedrigere Werte zurück.

Nach unserer Versuchsdauer von drei Stunden und mehr sind also diese Einflüsse zu vernachlässigen. Die Ausgangsdruckwerte lagen zwischen 5.2 und 19.6 mm Hg, nur bei einem Tier bei 31 mm Hg.

Allgemein liegen beim Kaninchen die physiologischen Druckwerte insgesamt über der Normgrenze des menschlichen Auges. Schmerl und Steinberg ermittelten 1946 mit dem Schiötz Tonometer einen Mittelwert von 30 mm Hg; Langham (1959) je nach Narkosemittel 20.6 mm Hg mit Urethan^{R} und 17.2 mm Hg mit Nembutal^{R}; Sears (1960) kam mit Urethan^{R} auf einen Wert von 18.4 mm Hg; bei örtlicher Betäubung fanden Stone und Prijot (1955) einen höheren Wert (23 mm Hg) als bei Allgemeinnarkose (19.7 - 20.8 mm Hg). Wir fanden einen präoperativen Druckwert von durchschnittlich 14 mm Hg (bei 46 Kaninchenaugen) mit Nembutal^{R} Allgemeinnarkose und liegen damit unter den von Langham gemessenen Werten.

Bei unserer Operationsmethode waren wir bestrebt, eine Methode anzuwenden, die es erlaubte, die Druckerhöhung möglichst nur auf die retroiridale Luftauffüllung zurückzuführen. Aus diesem Grunde verfuhren wir mit dem zweiten Auge desselben Kaninchens operationstechnisch genauso wie mit dem ersten Auge und unterließen lediglich die retroiridale Luftauffüllung. Auf diese Weise konnten wir durch Vergleich beider Augen wesentliche andere äußere Einflußmöglichkeiten (individuelle Unterschiede der Kaninchen,

Iristraumatisierung etc.) als Ursache der Druckerhöhung vernachlässigen. Nach drei Stunden fanden wir eine mittlere Druckdifferenz beider Augen von 61.14 mm Hg ($S_M = \pm$ 10.76 mm Hg); nach neun Stunden immerhin noch von 36.75 mm Hg ($S_M = \pm$ 6.99 mm Hg). Wendet man den t-Test auf diese Stichproben an, so findet sich unter Heranziehung der t-Verteilung (Studentverteilung) sowohl nach drei, als auch nach neun Stunden eine Zufallswahrscheinlichkeit der Druckerhöhung von weniger als 0.1 %. Dieser Wert gilt in biologischen Reihen als statistisch signifikant.

7.2. Aminosäuren

7.2.1. Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren

7.2.1.1. Epithel

Unsere Werte für das Hornhautepithel der Vergleichsaugen liegen insgesamt höher als die von Welge-Lüßen und Leube (1978) gefundenen Konzentrationen; mit Ausnahme von Cystein acid, Taurin und Phenylalanin sind bei uns alle Aminosäuren zwischen 1.1 x (Lysin) und 6.9 x (Ornithin) höher konzentriert. Da der mittlere Fehler unserer Apparatur bei den einzelnen Aminosäuren zwischen 3.8 (Arginin) und 13.3 % (Methionin) schwankt, können diese Unterschiede zum Teil vernachlässigt werden.

Im Vergleich zu Werten von Reddy (1970) zeigen sich jedoch größere Unterschiede. Außer Taurin und Phenylalanin sind alle Aminosäuren unserer Untersuchungen höher konzentriert und zwar um den Faktor 1.1 x (Tyrosin) bis 25.3 x (Ornithin). Diese Abweichungen lassen sich zum Teil durch methodische Unterschiede er-

klären. Reddy et al. (1961) benötigen zur Materialgewinnung zwei Stunden, wir nur 15 Minuten. Reddy friert nach Abrasio das gewonnene Material ein, trocknet es in einem Lyophilisator und fällt das Eiweiß mit Picrinsäure aus, während wir das frische Material sofort nach Eiweißfällung mit Perchlorsäure analysieren. Nach Perchlorsäure-Enteiweißung werden nach Hinsberg und Lang (1957) Peptone nur unvollständig, Mucopolysaccharide (z. B. das Hyaluronsäuremolekül) jedoch nicht ausgefällt. Außerdem weisen die Apparaturen zur Aminosäurenanalyse bei den einzelnen Untersuchern unterschiedlichen Aufbau auf.

Die Messung richtiger und genauer Aminosäurekonzentrationen setzt nicht nur eine exakte Aminosäureanalyse voraus, sondern auch eine präzise Wägung der entnommenen Proben. Dies gestaltet sich für das Epithel besonders schwierig, da es sich um minimale Mengen (im Milligrammbereich) handelt. Durch Wasserverdunstung treten schnelle Gewichtsänderungen ein. Um diesen Meßfehler möglichst gering zu halten, wird das Abradat schnell in ein vorgewogenes Gefäß eingebracht und erneut gewogen.

7.2.1.2. Stroma

Im Hornhautstroma finden sich im wesentlichen gute Übereinstimmungen mit anderen Autoren, abweichend verhält sich Methionin. Die von Reddy (1970) angegebene Konzentration für Methionin ist um den Faktor 0.2 kleiner als die von uns gefundene. Unser Wert liegt damit zwischen dem von Welge-Lüßen und Leube (1978) und dem von Reddy (1970) angegebenen. Welge-Lüßen erklärt diesen Unterschied mit dem Oxydationsverhalten von Methionin.

7.2.1.3. Kammerwasser

Die von uns ermittelten Kammerwasser-Aminosäure-Konzentrationen stimmen bis auf Asparaginsäure, Methionin und Lysin mit den Werten von Reddy (1970) ungefähr überein. Insgesamt sind alle Aminosäuren in etwas niedrigeren Konzentrationen vorhanden. Asparaginsäure ist um den Faktor 5.2, Methionin, aus dem oben genannten Grund, 4.4 x größer. Für Lysin fanden wir einen 0.4 x niedrigeren Wert; als basische Aminosäure ist sie gelegentlich durch Nachbarschaft von hohen NH_3-peaks schwer zu bestimmen.

7.2.1.4. Glaskörper

Für die Aminosäurekonzentrationen im Glaskörper zeigen sich nur sehr kleine Abweichungen gegenüber den Ergebnissen von Welge-Lüßen und Mössinger (1970) und Reddy (1961). Eine Ausnahme stellt Taurin dar. Welge-Lüßen und Oppermann (1969) fanden eine Konzentration von 7.46×10^{-8} Mol/g Glaskörper, Welge-Lüßen und Mössinger (1970) von 17.38×10^{-8} Mol/g, wir analysieren mit 0.5×10^{-8} Mol/g eine wesentlich geringere Menge. Eine Erklärung ist eventuell in der dichten Aufeinanderfolge vom Taurin - und Harnstoffpeak an dieser Stelle zu suchen. Bei kleinen Taurinkonzentrationen war es schwierig, beide peaks voneinander zu trennen.

Der Vergleich mit Normalwerten aus der Literatur zeigt für die vorderen Augenabschnitte und Glaskörper unserer Vergleichsaugen im wesentlichen keine groben Abweichungen. Obwohl das Vergleichsauge in einem nicht unerheblichen Ausmaß traumatisiert wurde, liegen die Abweichungen im Rahmen der Streubreite durch methodische Unterschiede oder Fehler.

7.2.2. Aminosäurekonzentrationen im Plasma im Vergleich mit Werten anderer Autoren

Im Plasma finden wir im Vergleich zu Reddy (1961) und Leube (1978) bei der Messung nach drei Stunden Druckerhöhung keine größeren Differenzen. Cystein acid, Taurin, Asparaginsäure, Alanin, Ornithin und Arginin sind bei uns höher konzentriert; Glutaminsäure und Methionin liegen zwischen den von Leube und Reddy gemessenen Werten; die übrigen Aminosäuren finden wir in niedrigeren Konzentrationen. Bei länger erhöhter Drucklage sind die sauren Aminosäuren beginnend bei Cystein acid bis Alanin erniedrigt, außerdem Methionin, Ornithin und Arginin, während die übrigen erhöht sind. Darunter befinden sich sechs essentielle Aminosäuren und Tyrosin. Da eine Nahrungszufuhr während dieser Zeit entfiel, kann als Ursache eine Proteolyse, wahrscheinlich in der Leber (Gerok 1963) angenommen werden. Bis auf Citrullin, Glycin und Methionin weisen alle Aminosäuren mit zunehmender Tensionserhöhungsdauer (Hungerperiode) die Tendenz auf, sich den Werten von Welge-Lüßen und Leube (1978) und Reddy (1961) zu nähern. Reddy vermutet eine Abhängigkeit der Plasma-Aminosäuren-Konzentration von der Freßgewohnheit des einzelnen Kaninchens, nicht so sehr jedoch von der Dauer der Fastenperiode.

7.2.3. Aminosäurekonzentrationen nach intraokularer Druckerhöhung

7.2.3.1. Epithel

Im Epithel fallen, im Vergleich zu allen anderen untersuchten Geweben, nach drei Stunden Druckerhöhung auf ungefähr 73 mm Hg die meisten Aminosäuren um

über die Hälfte ab, davon acht statistisch gesichert. Auch Taurin, das im Epithel die höchste Konzentration überhaupt hat und als schwefelhaltige Aminosäure eine Funktion im Transportsystem besitzt, nimmt um mehr als die Hälfte ab. Unter den acht statistisch signifikant erniedrigten Aminosäuren ist als einzige essentielle Aminosäure Lysin, während die weiteren essentiellen Aminosäuren wie Valin leicht angestiegen und Leucin und Histidin erniedrigt sind. Da für essentielle Aminosäuren eine Synthese im Epithel nicht möglich ist, können wir erhebliche Alterationen des Transportsystems in der Cornea beim Glaukom annehmen.

Verhalten von freien Aminosäuren im Hornhautepithel nach i. o. Druckerhöhung

nach	3h	9h	
	2	7	Anstieg
stat. signif.	-	Asp	
	-	-	
	-	2	Keine Veränderungen (± 10 %)
	12	3	Abfall
stat. signif.	Cyst. ac.	-	
	Tau		
	Asp		
	Glu		
	Gly		
	Ala		
	Orn		
	Lys		

Bleibt der erhöhte Druck längere Zeit bestehen, wobei die Endwerte nur noch bei 48 mm Hg liegen, sind

sieben Aminosäuren gegenüber dem Vergleichsauge angestiegen, drei Aminosäuren Taurin, Isoleucin und Leucin weiterhin erniedrigt. Das Hornhautepithel kann offenbar recht schnell wieder seinen normalen Aminosäurelevel herstellen, während das Stroma dieses nicht vermag. Dabei hat die aufgehobene Vorderkammer mit am Endothel anliegender Iris sicher eine Bedeutung, da das Kammerwasser, das für die Hornhauternährung wichtig ist, durch die verringerte Austauschfläche nicht mehr zur Verfügung steht, sondern nur noch retroiridal vorhanden ist.

7.2.3.2. Stroma

Verhalten von freien Aminosäuren im Hornhautstroma nach i. o. Druckerhöhung

nach	3h	9h	
	-	3	Anstieg
stat. signif.	-	His	
	7	4	Keine Veränderungen ($\pm$ 10 %)
	10	8	Abfall
stat. signif.	Ileu	Ileu	
	Phe	Tyr	
		Phe	

Im Stroma sind zehn Aminosäuren nach drei Stunden und acht von fünfzehn gemessenen Aminosäuren nach neun Stunden Druckerhöhung niedriger als im Vergleichsauge. Bemerkenswert sind die bis auf Methionin und Histidin niedrigeren Konzentrationen aller Aminosäuren im Vergleich zum Kammerwasser.

Das unter Normalbedingungen allgemein höhere Aminosäurenniveau im Stroma, für das wir früher aktive Transportprozesse annahmen, bei dem Carriermechanis-

men eine Rolle spielen können, scheint beim Glaukom nicht mehr aufrechterhalten zu sein. Bei allgemein höheren Konzentrationen im Kammerwasser wären entsprechend höhere Werte auch im Stroma zu erwarten; da die Ernährung der Hornhaut, wie heute allgemein angenommen wird, vom Kammerwasser aus erfolgt. Die Ursache für dieses unerwartete Verhalten sehen wir in einer Transportstörung vom Kammerwasser in das Stroma oder in einer Zunahme des Lösungsvolumens für die Aminosäuren. Die Cornea war deutlich gequollen, ihr Wassergehalt war von 76 auf 80 % angestiegen.

Ein gutes Maß für diese Transportmechanismen ist der Stroma-Kammerwasser-Quotient. Nach neunstündiger Druckerhöhung nimmt er abgesehen von Histidin bei allen Aminosäuren ab. Bei Asparaginsäure, Glutaminsäure, Citrullin, Glycin, Isoleucin, Leucin, Ornithin, Lysin und Arginin ist er sogar umgekehrt. Hierin stimmen wir mit Reim und Schütte (1972) überein, die nach 30 und 60 Minuten Druckerhöhung in der peripheren und zentralen Cornea einen Glucosekonzentrationsabfall von 20 - 30 % fanden.

7.2.3.3. Kammerwasser

Die Aminosäurekonzentrationen im Kammerwasser sind das Ergebnis von Filtration und Sekretion. Dabei verhalten sich die einzelnen Aminosäuren unterschiedlich. Da Glycin im Plasma erheblich höher konzentriert ist (65×10^{-8} Mol/g) als im Kammerwasser (45×10^{-8} Mol/g, Leube 1978, bei uns im Vergleichsauge nach drei Stunden 56×10^{-8} Mol/g), kann überwiegend eine passive Diffusion angenommen werden. Die übrigen Aminosäuren sind im Kammerwasser höher konzentriert als im Plasma, sodaß eine aktive Sekretion angenommen wird. Der Plasma-Kammerwasser-Quotient liegt deshalb unter 1.0.

Verhalten von freien Aminosäuren im Kammerwasser nach i. o. Druckerhöhung

nach	3h	9h	
	10	16	Anstieg
stat. signif.	Asp	Asp	
	Cit	Glu	
	Ala	Gly	
	Tyr	Ileu	
	Phe	Lys	
	His		
	Arg		
	3	-	Keine Veränderungen ($\pm$ 10 %)
	3	-	Abfall
stat. signif.	-	-	

Bei der experimentellen Druckerhöhung sind vom klinischen Standpunkt die neun-Stunden-Werte die wichtigsten, da Patienten durchschnittlich erst nach diesem Zeitpunkt zur Behandlung kommen. Wir sahen im Kammerwasser alle Aminosäuren, überwiegend statistisch gesichert, gegenüber dem Vergleichsauge erhöht, obwohl die Plasmakonzentrationen erniedrigt waren. Als Beleg ist der Plasma-Kammerwasser-Quotient für alle Aminosäuren nach neun Stunden im Glaukomauge deutlich geringer als im Vergleichsauge. Wenn die Annahme von Cole (1960) richtig ist, daß die Verminderung von Kalium und Natrium unter zweistündiger Druckerhöhung auf mindestens 30 mm Hg als Sekretionsstörung aufgefaßt werden kann, könnten wir eine Minderung der Aminosäurekonzentrationen im Kammerwasser erwarten. Da das Glaukommodell mit Paraffinoel von Cole mit unserem nicht vergleichbar ist, außerdem die Zeitdauer von zwei Stunden gegenüber neun Stunden bei uns erheblich kürzer ist, nehmen wir als Ursache des Amino-

säureanstiegs am ehesten eine Abflußbehinderung für Aminosäuren an.

7.2.3.4. Glaskörper

Verhalten von freien Aminosäuren im Glaskörper nach i. o. Druckerhöhung

nach	3h	9h	
	6	4	Anstieg
stat. signif.	Ileu Tyr	-	
	6	3	Keine Veränderungen (± 10 %)
	4	8	Abfall
stat. signif.	Orn Lys Arg	-	

Im Glaskörper sind die Veränderungen zwischen Vergleichsauge und druckerhöhtem Auge am geringsten. Am deutlichsten wird dies durch eine Konstanz von sechs Aminosäuren nach drei Stunden hoher Drucklage. Zu diesem Zeitpunkt sind drei basische Aminosäuren signifikant erniedrigt. Nach neun Stunden sind keine statistisch signifikanten Differenzen mehr vorhanden, so daß eine weitgehende Normalisierung des Eiweißstoffwechsels eingetreten ist. Ein Vergleich mit menschlichem Glaskörper von Glaukompatienten, bei denen Welge-Lüßen (1971) früher Aminosäuren bestimmte, zeigt eine auffallende Übereinstimmung : Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin, Valin und Leucin waren in drei Augen mit akutem Winkelblockglaukom ebenfalls wie bei unseren Kaninchenaugen mit experimenteller Kammerwinkelverlegung erniedrigt.

8. Zusammenfassung

Nach kurzer Darstellung der Anatomie und Biochemie der vorderen Augenabschnitte und des Glaskörpers wird eine Zusammenstellung der bisher durchgeführten Versuche zur experimentellen, intraokularen Drucksteigerung beim Tier gegeben.

Bei 31 Tieren wird durch retroiridalen Luftblock in zehn Fällen eine Druckerhöhung auf 50 - 81 mm Hg über drei Stunden, in 13 Fällen auf 37 - 59 mm Hg über neun Stunden erreicht. Bei acht Augen kommt es, frühestens nach fünf, spätestens nach acht Stunden zu einer Spontanperforation am Limbus. Der Wassergehalt des Stromas im Vergleichsauge beträgt 76,25 $\pm$ 1,31 % und ist damit etwas höher als der Wert gesunder Augen. Nach dreistündiger Druckerhöhung ist eine minimale Änderung auf 75,48 $\pm$ 1,04 %, nach neun Stunden auf 80,33 $\pm$ 1,22 % eingetreten.

Die elutionschromatographisch bestimmten Aminosäuren sind im Hornhautepithel nach neunstündiger Drucklage weitgehend normal. Im Hornhautstroma nehmen die Aminosäurekonzentrationen eindeutig ab. Im Kammerwasser sind die Aminosäuren erhöht. Im Glaskörper sind die Veränderungen zwischen Vergleichs- und Glaukomaugen am geringsten, nach neun Stunden sehen wir keine statistisch gesicherten Differenzen.

Die Interpretation dieser Ergebnisse läßt folgende Schlüsse zu:

1. Das Hornhautepithel ist offenbar fähig, auch unter wechselnder intraokularer Drucklage die Metabolite des Eiweißstoffwechsels weitgehend konstant zu halten.

2. Im Hornhautstroma kann die Verringerung der Aminosäuren auf eine reduzierte Austauschfläche zurückgeführt werden.

3. Die im Kammerwasser vermehrten Aminosäuren können durch eine Abflußstörung, wie auch eine Sekretionserhöhung bedingt sein.

4. Im Glaskörperraum finden sich übereinstimmende Ergebnisse mit menschlichem Glaskörpergewebe, das bei akutem Winkelblock aspiriert wurde.

9. Methodischer Anhang

9.1. Tabellen S. 68

9.1.1. Mittelwerte, Standardabweichungen und relative Standardabweichungen der Flächenmessungen der Eichkurven S. 68

9.1.2. Mittelwerte, Standardabweichungen der Mittelwerte der Aminosäurekonzentrationen S. 69

9.1.3. Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren S. 74

9.1.4. Plasmaaminosäurekonzentrationen im Vergleich mit anderen Autoren S. 78

9.1.5. Signifikanzberechnungen - Wahrscheinlichkeit S. 79

9.1.6. Stroma-Kammerwasser-Konzentrationsquotienten 9 Stunden nach intraokularer Druckerhöhung S. 81

9.1.7 Plasma-Kammerwasser-Konzentrationsquotienten S. 82

9.1.8. Druckwerte der Kaninchenaugen nach der Operation S. 83

9.2. Geräte S. 85

9.3. Chemikalien S. 86

Mittelwerte A_o Standardabweichungen σ und relative Standardabweichungen σ_{rel} der Flächenmessungen der einzelnen Aminosäurepeaks in 14 Eichkurven

Aminosäure	A_o	σ	σ_{rel} %
Cyst.ac.	802	42.3	5.3
Tau	624	44.2	7.1
Asp	600	26.0	4.3
Thr	683	51.7	7.6
Ser	722	44.6	6.2
Glu	601	25.6	4.3
Cit	724	51.2	7.1
Gly	613	46.0	7.5
Ala	611	33.4	5.7
Cys	334	26.0	7.8
Val	536	48.7	9.1
Met	709	94.0	13.3
Ileu	736	51.9	7.1
Leu	730	71.8	9.8
Norleu	573	40.6	7.1
Tyr	708	46.7	6.6
Phe	719	37.0	5.1
Orn	782	61.3	7.8
Lys	767	46.8	6.1
His	717	31.3	4.4
Arg	701	26.8	3.8

Mittelwerte M und Standardabweichungen der Mittelwerte S_M der freien Aminosäuren in 10^{-8} Mol/g

	Hornhaut-epithel	Vergleichs-auge	3h	Hornhaut-epithel	Vergleichs-auge	9h	Hornhaut-epithel	druckerhöhtes Auge	3h	Hornhaut-epithel	druckerhöhtes Auge	9h
	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n
Cyst.ac.	127.5	12.4	4	129.3		1	79.0	20.4	2	128.1	69.9	2
Tau	1702.9	666.2	5	688.9	149.3	4	830.7	295.5	5	595.8	64.1	3
Asp	338.9	109.4	6	147.8	42.8	6	168.8	45.6	6	216.3	66.4	5
Glu	485.9	167.8	6	249.5	54.0	6	228.7	57.2	6	279.3	77.9	5
Cit	10.6	0.4	2				73.3	63.5	2	30.7		1
Gly	435.0	159.5	6	242.3	68.5	6	226.1	59.9	6	313.5	62.5	5
Ala	406.4	125.1	6	181.8	31.5	6	275.9	81.7	6	221.7	52.6	5
Val	46.0	6.6	2	22.2	0.9	2	52.8	31.5	2	20.5		1
Met	165.6		1				15.1		1			
Ileu	91.6	38.6	2	101.8		1				76.8		1
Leu	40.9	24.4	2	34.1		1	34.8	15.4	2	30.4	8.3	2
Tyr	36.1	7.4	2				15.9		1			
Phe	12.1		1									
[illegible]	108.7	39.3	5	91.4	25.1	4	24.1	7.1	3	107.1	67.1	3
Lys	75.4	11.6	4	59.2	28.8	2	35.1	5.5	4	288.1	242.0	3
His	71.7	23.3	3	36.3		1	30.4	20.7	2	123.2		1
[illegible]	96.7	35.1	2	65.9		1						

Mittelwerte M und Standardabweichungen der Mittelwerte S_M der freien Aminosäuren in 10^{-8} Mol/gH_2O

	Hornhaut Stroma Vergleichsauge 3h			Hornhaut Stroma Vergleichsauge 9h			Hornhaut Stroma druckerhöhtes Auge 3h			Hornhaut Stroma druckerhöhtes Auge 9h		
	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n
Cyst.ac.	14.2	6.5	5	21.7	38.5	2	15.0	14.0	3			
Tau	112.4	31.6	6	103.7	179.8	2	115.2	69.9	4			
Asp	26.7	8.0	6	22.8	6.5	6	27.6	11.9	5	26.7	7.6	6
Glu	54.0	15.0	6	43.8	11.9	6	46.0	18.0	5	41.1	10.7	6
Cit	4.8	2.0	5	4.6	1.9	5	3.6	2.5	4	3.9	1.8	5
Gly	67.2	19.6	6	52.3	14.1	6	61.9	17.7	6	52.0	14.5	6
Ala	53.3	15.7	6	38.6	10.2	6	50.5	15.4	6	37.1	9.8	6
Val	12.3	7.7	4	9.0	5.3	4	8.8	8.5	3	7.7	4.8	4
Met	10.3	9.6	3	11.7	4.4	6	10.3	9.9	3	9.4	4.0	5
Ileu	11.3	3.7	6	12.0	4.1	6	6.7	2.8	5	7.7	2.6	6
Leu	11.7	4.0	6	13.0	4.2	6	9.9	3.7	5	9.5	2.8	6
Tyr	7.6	3.1	5	4.7	1.6	6	5.9	3.8	4	3.1	1.0	6
Phe	9.6	4.5	5	5.3	1.7	6	4.5	2.1	5	3.1	0.9	6
Orn	10.9	6.3	4	6.6	3.0	5	8.0	3.4	5	6.1	5.7	3
Lys	20.8	12.2	4	18.9	5.3	6	16.7	4.0	6	23.5	9.4	5
His	13.7	8.4	4	8.2	2.6	6	9.8	3.1	6	19.6	11.2	5
Arg	17.1	10.1	4	15.2	4.7	6	16.9	7.7	5	13.5	9.2	4

Mittelwerte M und Standardabweichungen der Mittelwerte S_M der freien Aminosäuren in 10^{-6} Mol/g

	Kammerwasser Vergleichsauge 3h			Kammerwasser Vergleichsauge 9h			Kammerwasser druckerhöhtes Auge 3h			Kammerwasser druckerhöhtes Auge 9h		
	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n
Cyst.ac.	12.2	8.0	4	5.3	5.0	3	10.4	5.1	5	27.1	29.4	3
Tau												
Asp	15.0	5.9	6	10.4	3.3	6	22.3	7.1	7	56.2	27.8	6
Glu	36.6	11.4	6	26.7	7.2	6	48.2	14.3	7	54.9	21.6	6
Cit	3.3	0.9	6	3.8	1.5	6	4.5	1.0	7	5.1	2.0	6
Gly	56.9	16.9	6	42.9	17.3	6	42.5	16.7	7	67.0	20.0	6
Ala	43.5	13.6	6	39.1	10.7	6	58.5	16.2	7	50.2	14.3	6
Val	11.9	7.5	4	12.0	4.0	6	13.0	5.9	5	16.5	7.2	5
Met	10.1	4.7	6	5.2	1.7	6	6.6	2.8	6	7.8	5.0	4
Ileu	8.4	3.4	6	6.4	1.9	6	7.8	2.6	7	15.6	8.9	6
Leu	11.5	3.7	6	10.5	3.3	6	11.3	2.6	7	17.3	9.1	6
Tyr	6.6	2.0	6	5.5	3.5	6	9.8	2.5	7	7.4	3.1	5
Phe	5.6	1.6	6	5.9	1.8	6	8.5	1.7	7	8.2	3.3	5
Orn	7.0	2.7	5	6.5	3.3	6	10.0	3.1	6	11.1	7.0	4
Lys	12.3	3.7	6	14.0	5.6	6	15.3	3.5	7	25.6	12.4	5
His	9.1	2.7	6	8.4	2.8	6	16.4	4.1	7	13.8	8.9	4
Arg	16.0	6.6	5	10.6	3.4	6	23.5	6.0	7	15.0	9.3	4

Mittelwerte M und Standardabweichungen der Mittelwerte S_M der freien Aminosäuren in 10^{-8} Mol/g

	Glaskörper Vergleichsauge 3h			Glaskörper Vergleichsauge 9h			Glaskörper druckerhöhtes Auge 3h			Glaskörper druckerhöhtes Auge 9h		
	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n	M	S_M	n
Cyst.ac.	1.6	2.7	3	4.7	4.7	3	4.8	4.7	3			
Tau	0.5		1				22.9		1			
Asp	6.2	1.7	7	5.0	1.8	6	7.2	3.7	7	3.5	1.3	6
Glu	12.6	3.1	7	8.8	3.1	6	15.7	5.9	7	7.6	2.2	6
Cit	0.8	0.2	7	0.8	0.2	6	0.9	0.3	7	0.6	0.2	6
Gly	6.2	1.6	7	5.2	1.8	6	5.5	1.7	7	3.7	1.3	6
Ala	7.1	1.7	7	6.4	1.8	6	7.7	2.1	7	5.1	1.4	6
Val	2.2	0.9	5	2.4	0.9	6	2.3	0.7	6	2.0	0.6	6
Met	1.1	0.3	7	0.9	0.3	6	1.2	0.3	7	1.0	0.3	6
Ileu	0.9	0.2	7	1.1	0.3	6	1.2	0.3	7	1.1	0.3	6
Leu	1.8	0.3	7	1.7	0.5	6	1.7	0.4	7	1.5	0.4	6
Tyr	1.4	0.4	6	1.3	0.5	5	2.0	0.5	7	1.3	0.4	6
Phe	1.3	0.4	6	1.3	0.5	5	1.4	0.3	7	1.3	0.4	6
Orn	135.4	137.6	6	1.5	0.6	6	2.1	0.7	6	1.2	0.5	6
Lys	121.2	120.3	6	3.2	1.0	6	3.5	0.9	6	4.0	1.8	5
His	2.7	0.9	6	1.9	0.6	6	2.8	0.9	6	2.2	0.9	5
Arg	54.6	51.6	6	3.8	1.0	6	5.7	1.6	6	4.4	1.8	5

Mittelwerte M, Standardabweichungen S_M der Mittelwerte, Probenanzahl n der freien Aminosäuren im Plasma 10^{-8} Mol/g

	3 Stunden p. o.			9 Stunden p. o.		
	M	S_M	n	M	S_M	n
Cyst. ac.	5.67	1.51	7	1.64	0.55	6
Tau	21.59	11.45	6	10.77	21.17	2
Asp	4.24	1.29	8	2.68	0.76	7
Glu	15.78	3.41	8	7.31	1.62	7
Cit	3.94	0.54	8	2.59	0.59	7
Gly	62.33	8.20	8	37.23	6.77	7
Ala	34.73	6.21	8	30.06	6.70	7
Val	10.47	0.91	8	13.56	3.88	7
Met	3.39	0.27	8	2.93	0.55	7
Ileu	4.47	0.45	8	4.83	0.81	7
Leu	7.50	0.63	8	7.79	1.27	7
Tyr	2.97	0.20	8	3.25	0.53	7
Phe	3.88	0.37	8	4.12	0.68	7
Orn	4.71	1.27	6	3.16	0.70	7
Lys	9.01	2.48	6	10.34	2.20	7
His	9.26	2.68	6	9.54	1.88	7
Arg	12.63	4.57	6	7.72	1.53	7

Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren - Hornhautepithel

	Leube 1978 10^{-8}Mol/g	Reddy 1970 10^{-8}Mol/g	Verfasser 3h p.o. 10^{-8}Mol/g	(9h p.o
Cyst. ac.	82.32		127.5	(129.3)
Tau	1552.44	1990	1702	(688.9)
Asp	120.18	78.2	338	(147.8)
Glu	216.58	261	485	(249.5)
Cit	11.75		10.6	
Gly	186.99	173	435	(242.3)
Ala	136.03	257	406	(181.8)
Val	36.49	29.9	46	(22.2)
Met	99.14	6.5	165.6	
Ileu	51.33	10.3	91.6	(101.8)
Leu	33.95	27.4	40.9	(34.1)
Tyr	17.76	32.6	36.1	
Phe	15.21	36.4	12.1	
Orn	15.69	4.3	108.7	(91.4)
Lys	69.63	23.4	75.4	(59.2)
His	29.85	20.9	71.7	(36.3)
Arg	27.51	15.5	96.7	(65.9)

Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren - Hornhautstroma

	Leube 1978 10^{-8}Mol/g H_2O	Reddy 1970 10^{-8}Mol/g H_2O	Verfasser 3h p.o. (9h p.o.) 10^{-8}Mol/g H_2O	
Cyst.ac.	20.69		14.2	(21.7)
Tau	209.48	333	112.4	(103.7)
Asp	17.09	13,8	26.7	(22.8)
Glu	41.06	54.5	54.0	(43.8)
Cit	4.1		4.8	(4.6)
Gly	71.22	82.4	67.2	(52.3)
Ala	53.18	96.0	53.3	(38.6)
Val	35.12	19.1	12.3	(9.0)
Met	18.78	2.2	10.3	(11.7)
Ileu	14.23	7.4	11.3	(12.0)
Leu	12.82	12.3	11.7	(13.0)
Tyr	10.08	23.0	7.6	(4.7)
Phe	7.78	9.3	9.6	(5.3)
Orn	10.58	5.8	10.9	(6.6)
Lys	41.65	29.5	20.8	(18.9)
His	19.3	12.3	13.7	(8.2)
Arg	18.95	32.2	17.1	(15.2)

Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren - Kammerwasser

	Leube 1978 10^{-8}Mol/g	Reddy 1970 10^{-8}Mol/g	Verfasser 3h p.o.	(9h p.o
Cyst.ac.	2.7		12.2	(5.3)
Tau	17.93	5.5		
Asp	7.4	2.9	15.0	(10.4)
Glu	34.97	18.3	36.6	(26.7)
Cit	3.7		3.3	(3.8)
Gly	45.52	80.4	56.9	(42.9)
Ala	60.99	59.7	43.5	(39.1)
Val	23.19	23.5	11.9	(12.0)
Met	7.94	2.3	10.1	(5.2)
Ileu	10.13	8.9	8.4	(6.4)
Leu	15.51	13.5	11.5	(10.5)
Tyr	14.2	15.4	6.6	(5.5)
Phe	12.0	10.1	5.6	(5.9)
Orn	6.56	9.9	7.0	(6.5)
Lys	32.66	33.1	12.3	(14.0)
His	16.18	15.3	9.1	(8.4)
Arg	20.81	35.0	16.0	(10.6)

Aminosäurekonzentrationen der Vergleichsaugen im Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren - Glaskörper

	Welge-Lüssen Mössinger (1970) 10^{-8}Mol/g	Reddy (1961) 10^{-8}Mol/g	Verfasser 3h p.o. 10^{-8}Mol/g	(9h p.o.)
Cyst.ac.	1.03		1.6	(4.7)
Tau	17.38		0.5	
Asp	1.75	1.9	6.2	(5.0)
Glu	4.98	16.9	12.6	(8.8)
Cit			0.8	(0.8)
Gly	4.23	6.5	6.2	(5.2)
Ala	5.87	7.4	7.1	(6.4)
Val	4.27	4.5	2.2	(2.4)
Met	4.05		1.1	(0.9)
Ileu	2.51	1.0	0.9	(1.1)
Leu	2.85	1.8	1.8	(1.7)
Tyr	1.54	2.1	1.4	(1.3)
Phe	1.48	1.1	1.3	(1.3)
Orn	1.58		135.4	(1.5)
Lys	4.93	7.0	121.2	(3.2)
His	1.40	2.0	2.7	(1.9)
Arg	3.57	4.5	54.6	(3.8)

Plasmaaminosäurekonzentrationen im Vergleich mit anderen Autoren

	Leube 1978 10^{-8}Mol/g	Reddy 1961 10^{-8}Mol/g	Verfasser 3h p.o. 10^{-8}Mol/g	(9h p.o.
Cyst. ac.	1.81		5.67	(1.64)
Tau	4.91		21.59	(10.76)
Asp	1.63	2.9	4.25	(2.68)
Glu	8.52	17.8	15.78	(7.31)
Cit	4.67		3.94	(2.59)
Gly	65.78	119	62.33	(37.2)
Ala	24.20	30.2	34.73	(30.06)
Val	12.34	19.5	10.47	(13.56)
Met	5.34	1.4	3.39	(2.93)
Ileu	5.87	11.2	4.47	(4.83)
Leu	8.95	16.3	7.5	(7.79)
Tyr	4.64	5.8	2.97	(3.25)
Phe	4.88	9.7	3.88	(4.12)
Orn	2.73		4.71	(3.16)
Lys	11.58	21.2	9.0	(10.33)
His	9.92	11.6	9.26	(9.54)
Arg	5.35	9.6	12.6	(7.72)

Wahrscheinlichkeit p (siehe 5.4.) für Hornhaut

	Hornhautepithel			Hornhautstroma		
	3hVA/DA	9hVA/DA	DA3h/9h	3hVA/DA	9hVA/DA	DA3h/9h
Cyst.ac.	0.0025		0.05	0.475		
Tau	0.025	0.2	0.05	0.475		
Asp	0.005	0.05	0.005	0.45	0.2	0.1
Glu	0.005	0.25	0.0025	0.2	0.35	0.005
Cit	0.15			0.25	0.3	0.15
Gly	0.01	0.1	0.0005	0.35	0.4875	0.05
Ala	0.05	0.1	0.35	0.4	0.45	0.2
Val	0.4			0.3	0.4	0.35
Met					0.2	0.475
Ileu				0.025	0.05	0.4
Leu	0.4		0.4	0.15	0.1	0.4975
Tyr				0.25	0.05	0.1
Phe				0.025	0.01	0.1
Orn	0.0025	0.4	0.05	0.25	0.45	0.45
Lys	0.0005	0.15	0.1	0.3	0.2	0.2
His	0.1			0.2	0.05	0.05
Arg				0.4875	0.4	0.3

VA - Vergleichsauge

DA - druckerhöhtes Auge

Wahrscheinlichkeit p (siehe 5.4.) für Kammerwasser und Glaskörper

	Kammerwasser			Glaskörper		
	3hVA/DA	9hVA/DA	DA3h/9h	3hVA/DA	9hVA/DA	DA3h/9h
Cyst.ac.	0.4	0.15	0.15	0.25		
Tau						
Asp	0.05	0.0025	0.005	0.3	0.1	0.2
Glu	0.1	0.01	0.0025	0.15	0.25	0.45
Cit	0.025	0.05	0.0005	0.25	0.1	
Gly	0.1	0.025	0.0005	0.25	0.1	0.1
Ala	0.05	0.1	0.4875	0.3	0.1	0.1
Val	0.45	0.15	0.4875	0.45	0.25	0.05
Met	0.1	0.2	0.25	0.3	0.3	0.45
Ileu	0.4	0.025	0.05	0.05		0.2
Leu	0.475	0.1	0.1	0.35	0.25	0.1
Tyr	0.025	0.15	0.05	0.025		0.0025
Phe	0.005	0.1	0.35	0.35		0.25
Orn	0.1	0.15	0.15	0.025	0.2	0.25
Lys	0.1	0.05	0.1	0.025	0.2	
His	0.0025	0.15	0.3	0.45	0.3	0.15
Arg	0.05	0.2	0.475	0.025	0.3	0.2

VA - Vergleichsauge

DA - druckerhöhtes Auge

Stroma - Kammerwasser - Konzentrationsquotienten
9 Stunden nach intraokularer Druckerhöhung

Aminosäure	Vergleichsauge	druckerhöhtes Auge
Cyst. ac.	4.09	
Tau		
Asp	2.19	0.48
Glu	1.64	0.75
Cit	1.21	0.68
Gly	1.56	0.78
Ala	0.99	0.74
Val	0.75	0.47
Met	2.25	1.21
Ileu	1.88	0.49
Leu	1.24	0.55
Tyr	0.85	0.42
Phe	0.90	0.38
Orn	1.02	0.55
Lys	1.35	0.92
His	0.98	1.42
Arg	1.43	0.90

Plasma - Kammerwasser - Konzentrationsquotienten

Aminosäure	Vergleichsauge 3 h	Vergleichsauge 9 h	druckerhöhtes Auge 3 h	druckerhöhtes Auge 9 h
Cyst. ac.	0.465	0.310	0.545	0.061
Tau				
Asp	0.283	0.258	0.190	0.051
Glu	0.431	0.274	0.327	0.134
Cit	1.194	0.682	0.876	0.456
Gly	1.095	0.868	1.466	0.556
Ala	0.798	0.769	0.594	0.599
Val	0.880	1.130	0.805	0.822
Met	0.336	0.563	0.513	0.375
Ileu	0.532	0.755	0.573	0.310
Leu	0.652	0.742	0.664	0.450
Tyr	0.451	0.591	0.303	0.439
Phe	0.693	0.698	0.456	0.502
Orn	0.673	0.486	0.471	0.284
Lys	0.732	0.738	0.589	0.404
His	1.018	1.136	0.565	0.692
Arg	0.790	0.729	0.538	0.515

Druckwerte [mm Hg] der Kaninchenaugen (3h-Serie) in Minuten nach der Operation

Ka.	15 min		30 min		60 min		90 min	
Nr.	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
349	64.0	43.4	43.4	50.6	69.3	59.1	50.3	69.3
351	50.6		43.4	69.3	37.2	69.3	27.2	69.3
353					11.5	43.4	5.2	43.4
357			13.8	31.8	13.8	43.4	13.8	43.4
358			19.6	59.1	13.8	59.1	16.5	69.3
359				50.6	31.8	50.6	31.8	59.1
360			5.2	59.1	7.8	59.1	19.6	81.7
361	59.1	37.2			31.8	64.0	31.8	69.3

Ka.	120 min		150 min		180 min	
Nr.	OS	OD	OS	OD	OS	OD
349	19.6	81.7	43.4	69.3	9.5	81.7
351	5.2	69.3			6.4	69.3
353	6.4	50.6			7.8	81.7
357	16.5	37.2	13.8	43.4	13.8	50.6
358	19.6	81.7				
359	19.6	69.3	16.5	81.7		
360						
361	31.8	81.7	31.8	81.7		

OD oculus dexter

OS oculus sinister

Druckwerte [mm Hg] der Kaninchenaugen (9h-Serie) in Minuten nach der Operation

Ka.	60 min		120 min		180 min		240 min		300 min	
Nr.	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
962	43.4	59.1	37.2	50.6	50.6	59.1			23.1	59.1
964	13.8	50.6	16.5	59.1	16.5	59.1			7.8	50.6
965	13.8	43.4	13.8	50.6	16.5	43.4	16.5	43.4	19.6	43.4
966	16.5	37.2	13.8	43.4	9.5	50.6	11.5	59.1	19.6	50.6
969	37.2	43.4	37.2	50.6	23.1	54.7	19.6	50.6		
974	5.2	43.4	16.5	50.6	13.8	54.7			11.5	59.1
980	50.6	27.2	16.5	54.7	19.6	59.1	16.5	69.3		
984	9.5	54.7	11.5	54.7	13.8	50.6	16.5	54.7	16.5	43.4

Ka.	360 min		420 min		480 min		540 min	
Nr.	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
962			23.1	50.6	13.8	59.1	13.8	59.1
964	11.5	50.6	11.5	50.6	6.4	50.6	16.5	50.6
965	6.5	59.1	5.2	59.1	5.2	59.1	13.8	43.4
966	19.6	59.1	23.1	59.1	23.1	59.1	19.6	59.1
969	11.5	50.6	11.5	43.4	9.5	43.4	7.8	37.2
974			7.8	50.6	11.5	59.1	11.5	54.7
980	19.6	59.1	16.5	54.7	16.5	59.1	9.5	43.4
984	19.6	43.4	19.6	37.2	16.5	37.2	11.5	37.2

OD - oculus dexter

OS - oculus sinister

9.2. Verwendete Geräte

1. für die Probenaufbereitung

1.1. Heraeus Christ Labofuge III

1.2. Mettler Analysenwaage H 35

1.3. WKF Kryofix

1.4. Edward High Vacuum Ltd. Speedivac

1.5. Büchi Rotavapor

2. für die Herstellung der Lösungen

2.1. Mettler Schnellwaage P 1200

2.2. Heidolph Magnetrührer 1000 U/min

2.3. pH-Meter und Elektrode der Firma Ingold/Frankfurt

3. für die Elutionschromatographie

3.1. Labotron Präzisionspumpen

3.2. Beckman Photometer DB

3.3. Beckman Laborschreiber

9.3. Chemikalien

Verwendete Puffer

pH	3.23	4.25	4.20	5.25
Citronensäure	42.0 g	42.0 g	53.2 g	49.1 g
NaOH	16.5 g	16.5 g	31.2 g	28.8 g
HCl 32 %	25.0 ml	10.0 ml	38.0 ml	13.6 ml
Phenol	2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g
Thiodiglykol	10.0 ml	10.0 ml	-	-
BRIJ-Lösung	10.0 ml	10.0 ml	10.0 ml	10.0 ml

Thiodiglykol (≙ Thiodiäthanol) soll eine Oxidation von Methionin verhindern

BRIJ-Lösung vermindert die Oberflächenspannung

Phenol verhindert eine Bakterienbesiedlung

BRIJ-Lösung

50 g BRIJ (≙ Polyäthylenglykolmonoauryläther) werden bei 80 - 100°C in 100 ml aqua dest gelöst

Ninhydrinlösung

200 mg Zinnchlorid und 10 g Ninhydrin werden in 375 ml Methylglykol gelöst und 15 Minuten mit Stickstoff durchperlt. Man gibt 125 ml Acetatpuffer (ph 5.51) dazu und durchperlt weitere 15 Minuten mit N_2

Acetatpuffer

680 g Natriumacetat · $3H_2O$ und 125 ml Essigsäure 99 - 100 % werden mit aqua dest auf 1.25 l aufgefüllt

10. Literatur

Ascher, K. W. — Aqueous veins, preliminary note Am. J. Ophthal. 25, 31 - 38, Jan. 1942

Balazs, E. A. — Molecular morphology of the vitreous body In: Smelser, G. K.; The structure of the eye. S. 293 ff Academic Press London - New York 1961

Balazs, E. A. — Die Mikrostruktur und Chemie des Glaskörpers Ber. dtsch. ophth. Ges. 68, 536 (1968)

Barany, E. — The influence of local arterial blood pressure on aqueous humour and intraocular pressure Acta ophthal. (Kbh) 25, 81 (1947)

Bankan, O. — Glaucoma induced by air blockade Amer. Jour. Ophthal. 34, 567 - 571 (1951)

Baurmann, M. — Streitfragen aus dem Gebiet des intraokularen Flüssigkeitswechsels Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 116, 96 (1926)

Berggren, L. — Effect of composition of medium and of metabolic inhibitors on secretion in vitro by the ciliary processes of the rabbit eye Invest. Ophthal. 3, 266 (1964)

Bito, L. Z.
Davson, H.
Levin, E.
Murray, M.
Snider, N. — The relationship between the concentrations of the amino acids in the ocular fluids and blood plasma of dogs Exp. Eye Res. 4, 374 (1965)

Bliedung, H.	Experimentelles zur Tonometrie Arch. Augenheilkunde 92, Nr. 374 S. 144 (1923)
Bock, H. E. Gerok, W.	Die freien und gebundenen Aminosäuren im Serum bei Niereninsuffizienz Dtsch. med. Wschr. 86, 704 (1961)
Boeck, H.	Über Metabolitspiegel im Kammerwasser und im Corneaparenchym nach Entfernung des Epithels Inaug.-Dissertation, Marburg 1971
Brognoli, C.	L'introduzione di aria puo determinare glaucoma? Ann. Ottal. 81, 411 (1955) ref. Zentr. bl. ges. Ophthal. 67, 129 (1956)
Carvalho, C. A. de	Histopathology of retina and optic nerve with experimental glaucoma Arch. Ophthal. (Chicago) 67, 483 - 487 (1962)
Cole, D. F.	Rate of entrance of sodium into the aqueous humour of the rabbit Brit. J. Ophthal. 44, 225 (1960)
Davson, H.	Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids Little Brown, Boston (1956)
Davson, H.	The eye - vegetative physiology and biochemistry Academic Press London - New York (1962)

Davson, H. — The intraocular fluids In: The eye Vol. I, Vegetative Physiology and Biochemistry 2nd Edition Academic Press London - New York (1969)

Documenta Geigy — Wissenschaftliche Tabellen Fa. Geigy, Basel 1960, 6. Auflage S. 32

Domeier, A. — Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen bei intravitrealem Platinfremdkörper in Glaskörper und Kammerwasser des Kaninchens Inaug.-Dissertation, Marburg 1973

Duke-Elder, Sir St. — The ocular circulation, its normal pressure relationships and their physiological significance Brit. J. Ophthal. 10, 513 (1926)

Ebel, W. — Untersuchungen über experimentelle intraokulare Drucksteigerung beim Kaninchen Inaug.-Dissertation, Bonn 1969

Friedenwald, J. S. — zitiert nach Graymore, C. N. Biochemistry of the eye Academic Press London - New York (1970) S. 110

Gelatt, K. N. — Animal models for glaucoma Invest. Ophthalmol. Visual Sci. Vol. 16, No. 7 (1977)

Gerok, W. — Nierenfunktion, Aminosäurespiegel und Aminoacidurie Habilitationsschrift Marburg 1962

Goldmann, H. — Un nouveau tonomètre à aplanation Bull. Soc. franç. Ophtal. 67, 1954 474 - 478

Graefe, A. von — Über die Resultate der Iridektomie und über einige Formen von konsekutivem und kompliziertem Glaukom
Archiv für Ophthalmologie, VIII. Band, II. Abt. 1862 S. 279

Graymore, C. N. — Biochemistry of the eye
Academic Press London - New York 1970

Hennighausen, U.
Schmidt-Martens, F.
Reim, M. — Metabolitspiegel und Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels im regenerierenden Corneaepithel
DOG 71. Zusammenkunft 1972, S. 95 - 99

Heuvels, B. — Metabolitspiegel in verschiedenen Geweben des Kaninchenauges nach partieller Cyclodiathermie und Applikation von Xantinol-Nikotinat
Inaug.-Dissertation, Marburg 1977

Hinsberg, K.
Lang, K. — Med. Chemie
3. Auflage, S. 979, Urban & Schwarzenberg Verlag, München - Berlin - Wien 1957

Hollwich, F. — In: Glaukom Symposium Würzburg 1974 hrsg. von W. Leyhdecker

Hollwich, F. — Augenheilkunde
8. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

Jess, A. — Zur vergleichenden Chemie der Hornhaut und der Lederhaut des Auges
A. v. Graefes Arch. f. Ophthal. 112, 489 (1923)

Karlson, P.	Kurzes Lehrbuch der Biochemie 8. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972
Kinsey, V. E. Grant, M. Cogan, D. G.	Water movement and eye Arch. Ophthal. 27, 242 - 252 Feb. 1942
Kinsey, V. E. Palm, E.	Posterior and anterior chamber aqueous humour formation Arch. Ophthal. 53, 330 (1955)
Köllner, W.	zitiert nach Hollwich, F., In: Glaukom Symposium Würzburg 1974, hrsg. von W. Leyhdecker
Krueger, R. Küchle, H. J. Kalfhaus, G.	Untersuchungen über den Gehalt an freien Aminosäuren und Peptiden in der Glaskörperflüssigkeit von Schwein und Rind A. v. Graefes Arch. f. Ophthal. 161, 387 (1959)
Küchle, H. J. Rohrschneider, W.	Zur Beurteilung und Verwertbarkeit tonometrischer Meßergebnisse unter besonderer Berücksichtigung des Kaninchenauges In: Heidelberger Berichte 58 (1953) S. 74 - 76
Kupfer, C.	Studies of intraocular pressure II. The histopathology of experimental increased intraocular pressure in the rabbit Invest. Ophthal. 1, 474 - 479
Langham, M. E.	Influence of the intraoculare pressure on the formation of the aqueous humour and the outflow resistance in the living eye Brit. J. Ophthal. 43, 705 - 732 (1959)

Leber, Th. — Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge
A. v. Graefes Arch. Ophthal. 19 (II), 87 - 185 (1873)

Leber, Th. — Die Circulations- und Ernährungsverhältnisse des Auges
Leipzig Engelmann 1903

Lessell, S.
Kuwabara, T. — Experimental α-chymotrypsin glaucoma
Arch. Ophthalmol. 81, 853, (1969)

Leube, J. — Verhalten der Aminosäurekonzentrationen in den vorderen Augenabschnitten nach Epithelabrasio
Inaug.-Dissertation, Marburg 1978

Leyhdecker, W. — Glaukom, ein Handbuch
2. Aufl. Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1973

Luntz, M. H. — Experimental glaucoma in rabbits
Trans. Ophthal. Soc. U. K. 82, 271 - 282 (1962)

Luntz, M. H. — Experimental glaucoma in the rabbit
Amer. J. Ophthal. 61, 665 - 680 (1966)

Maguritsas, N.
Vikas, C.
Theodossiadis, G.
et al. — Experimentelle Hypertonie durch Verschluß des Kammerwinkels ab interno
Klin. Mbl. Augenheilk. 169, 85 - 90 (1976)

Meyer-Schwickerath, G.
Ullerich, K. — Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des primären Glaukoms
Stuttgart 1976

Mössinger, V. — Veränderungen der Aminosäurekonzentration bei intravitrealem Eisenfremdkörper in Glaskörper und Kammerwasser des Kaninchenauges
Inaug.-Dissertation, Marburg 1970

Pedler, C. — The fine structure of the corneal epithelium
Exp. Eye Res. 1, 286 - 289 (1962)

Pfister, R. R.
Friend, J.
Dohlman, C. H. — The anterior segments of rabbits after alkali burns. Metabolic and histologic alterations
Arch. Ophthal. 86, 189 - 193 (1971)

Reddy, V. N.
Rosenberg, C.
Kinsey, V. E. — Steady State Distribution of free amino acids in the aqueous humours, vitreous body and plasma of the rabbit
Exp. Eye Res. 1, 175 (1961)

Reddy, V. N. — Distribution of free amino acids and related compounds in rabbit cornea
Ophthal. Res. 1, 48 - 57 (1970)

Reddy, V. N. — Studies on intraocular Transport of Taurine II. Accumulation in the rabbit lens
Invest. Ophthal. 9, 206 (1970)

Reim, M. — Warum ist die Hornhaut durchsichtig?
DOG 71. Zusammenkunft 1972 S. 58 - 75

Reim, M.
Cattepoel, H.
Bittmann, K.
Kilp, H. — Methodische und physiologische Aspekte bei der statistischen Auswertung von Metabolitspiegeln in verschiedenen Kompartimenten der vorderen Augenabschnitte
A. v. Graefes Arch. Ophthal. 177, 355 - 368 (1969)

Reim, M.
Friend, J.
Dohlman, C. H.
Zur Ernährung der Hornhaut mit einer wasserdurchlässigen Membran als künstliches Endothel
Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 69, 546 - 560 (1969)

Reim, M.
Schütte, E.
Schulz, I.
Cornea Nutrition by Intravenous Glucose Infusion
A. v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 185, 161 - 169 (1972)

Rick, W.
Klinische Chemie und Mikroskopie
3. Aufl. Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg - New York 1974

Riley, M. V.
Glucose and oxygen utilization by the rabbit cornea
Exp. Eye Res. 8, 193 - 200 (1969)

Rohen, J. W.
Unger, H. H.
Zur Morphologie und Pathologie der Kammerbucht des Auges
Abh. Mainzer Akad. der Wiss., math.-nat. Kl. H 3 Wiesbaden 1959

Rohen, J. W.
Das Auge und seine Hilfsorgane
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. III Haut und Sinnesorgane, 4. Teil, Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg - New York 1964

Schmerl, E.
Steinberg, B.
Determination of ocular tension and rigidity in rabbits
Amer. J. Ophthal. 29, 1400 - 1404 (1946)

Schmidt-Martens, F.
Die Lipide im Kammerwasser des Rinderauges und ihre Rolle als potentiell nutritive Substrate für die Cornea
DOG 71. Zusammenkunft 1972 S. 91 - 95

Schmidt-Martens, F.
Hohorst, H. J.
Free fatty acids in bovine cornea and corneal epithelium
Ophthal. Res. 3, 126 - 128 (1972)

Schütte, E.
Nutritive Metabolite in den vorderen Augenabschnitten. Untersuchungen im Modellexperiment und beim Menschen
Habilitationsschrift, Aachen 1976

Schwarz, W.
Cornea
DOG 71. Zusammenkunft 1972

Sears, M. L.
Miosis and intraocular pressure changes during manometry
Arch. Ophthal. 63, 707 (1960)

Sears, M. L.
Outflow resistance of the rabbit eye: Technique and effects of acetazolamide
AMA Arch. Ophthal. 64, 823 (1960)

Seidel, E.
Experimentelle Untersuchungen über die Quelle und den Verlauf der intraocularen Saftströmungen
Graefes Arch. Ophthal. 95, 1 (1918)

Shimizu, H.
Riley, M. V.
Cole, D. F.
The isolation of whole cells from the epithelium together with some observations on the metabolism of the two cell types
Exp. Eye Res. 6, 141 (1967)

Spackman, D. H.
Stein, W. H.
Moore, St.
Automatic Recording Apparatus for Use in the Chromatography of Amino Acids
Anal. Chem. 30, 1190 - 1206, 1958

Stadler, G.
Postmortale Änderung der Konzentration von Aminosäuren, Glucose, Lactat und Pyruvat im Kammerwasser und Glaskörper
Inaug.-Dissertation, Marburg 1975

Steindorf, K.	zitiert nach Graymore, C. N. Biochemistry of the eye Academic Press London - New York (1970) S. 110
Stone, H. H. Prijot, E. L.	The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humour dynamics in rabbits AMA Arch. Ophthal. 54, 834 - 840 (1955)
Straub, W.	Die ophthalmologischen Untersuchungsmethoden Bd. I Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1970
Thiel, H.	zitiert nach Hollwich, F. In: Glaukom Symposium Würzburg 1974 hrsg. von W. Leyhdecker
Turss, R. Friend, J. Reim, M. Dohlman, C. H.	Glucose concentration and hydration of the corneal stroma Ophthal. Res. 2, 253 - 260 (1971)
Turss, R. Schebitz, H.	Die Bedeutung des Kammerwassers und der Randschlingengefäße für die Ernährung der Hornhaut DOG 71. Zusammenkunft 1972 S. 87 - 91
Turss, R. Boden, K. Fehring, G.	Die Hornhauternährung bei Laugenverätzung und der Einfluß von Tolazolin (Priscol^{R}) A. v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 190 1974 S. 155 - 163
Vesey, F. A.	Effects of mechanical obstruction of the chamber angle in rabbit eyes Ophthalmologica 139, 11 - 19 (1960)
Waitzman, B. Bailey, W. R. Kirby, C. G.	Chromatographic analysis of biologically active lipids from rabbit irides Exp. Eye Res. 6, 130 - 137, (1967)

Welge-Lüßen, L.
Quantitative Untersuchungen des Aminosäuregehaltes im Glaskörper von Einzelaugen
Habilitationsschrift Marburg 1971

Welge-Lüßen, L.
Domeier, A.
Aminosäuren im Glaskörper nach intravitrealer Platinsplitterein-pflanzung
Bericht über die 71. Zusammenkunft der DOG in Heidelberg 1971, Sonder-druck

Welge-Lüßen, L.
Gerstner, J. Ch.
Experimentelle Verätzungen und ihr Einfluß auf den Aminosäuregehalt von Cornea und Kammerwasser
aus: Periphere Retina, Bericht über die 74. Zusammenkunft der DOG 1977, Sonderdruck

Welge-Lüßen, L.
Oppermann, W.
Veränderungen des Aminosäurespek-trums im Kaninchenauge durch metal-lisches Kupfer
Bericht über die 69. Zusammenkunft der DOG in Heidelberg 1968, Sonder-druck

Welge-Lüßen, L.
Oppermann, W.
Aminosäurebestimmung an Einzelaugen im Kammerwasser und Glaskörper
A. v. Graefes Arch. Ophthal. 177, 346 - 354 (1969)

Welge-Lüßen, L.
Schimmel, K. P.
Aminosäurekonzentrationen im Glas-körper von Kaninchen nach Injektion von Ascorbinsäure
In: Welge-Lüßen, L., Quantitative Untersuchungen des Aminosäuregehal-tes im Glaskörper von Einzelaugen
Habilitationsschrift Marburg 1971

Welge-Lüßen, L.
Schimmel, K. P.
Investigations of the amino acids levels in the aqueous humour after injections of ascorbic acids in the vitreous body
Aus dem Vortrag für: Association for Eye Research, 14th Meeting, Edingburgh, Scotland, July 11th - 14th 1973

Welge-Lüßen, L.
Weihe, W.
Aminosäuremessungen im Kammerwasser und Glaskörper unter Corticosteroidbehandlung
In: Corticosteroide in der Augenheilkunde; DOG Symposium Kiel vom 28. - 30.9.1972, Sonderdruck

Wenske, R.
Aminosäurekonzentrationen in Cornea (Stroma) und Kammerwasser von gesunden Kaninchenaugen und ihre Veränderungen nach Vereisung der Hornhaut
Inaug.-Dissertation, Marburg 1975

Woolton, J. F.
Young, R. G.
Williams, H. H.
Chromatographic investigation of free amino acid constituents of vitreous humour
Arch. Ophthal. 51, 589 (1954)

L e b e n s l a u f

Personalien:

Name:	Heidelind Krüger
Geburtsdatum:	8. September 1953
Geburtsort:	Bad Harzburg/Kreis Wolfenbüttel
Eltern:	Heinrich Krüger, Rektor
	Charlotte Krüger, geb. Panzer
1. Wohnort:	Gnarrenburg/Kreis Rotenburg/W.
	Hermann-Lamprecht-Str. 2
2. Wohnort:	Marburg/Lahn, Ziegelstr. 7

Bildungsgang:

Ostern 1960 - 1962	Volksschule Barbecke
	Kreis Wolfenbüttel
Ostern 1962 - 1964	Volksschule Rosenthal
	Kreis Peine
Ostern 64 - Okt. 64	Gymnasium Peine
15.10.64 - 31.07.69	Gymnasium Bremervörde
01.08.69 - 18.05.72	Gymnasium Zeven
10. Mai 1972	Abitur in Zeven

Studium:

Okt. 1972	Studium der Humanmedizin
	in Marburg/Lahn
März 1975	ärztliche Vorprüfung
Aug. 1976	1. Abschnitt der ärztlichen
	Prüfung
März 1978	2. Abschnitt der ärztlichen
	Prüfung
Mai 1979	3. Abschnitt der ärztlichen
	Prüfung

Herrn Prof. Dr. med. L. Welge-Lüßen gilt mein besonderer Dank für die Stellung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dem Direktor der Universitäts-Augenklinik Marburg/Lahn, Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc. W. Straub, danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten.

Frau Cattepoel möchte ich für die praktische Hilfe im Labor danken.

Herrn Prochazka danke ich für die Anfertigung der graphischen Darstellungen, Frau Ursprung und Herrn Ross für die Herstellung der Photographien.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg: Amon, Baltzer, Bode, Buchholz, Daume, Dennhardt, Deppe, Dimroth, Dittrich, Doss, Drews, Egbring, Eißner, Exner, Frank, Friederich, Ganz, Gerdes, Geus, Golenhofen, Graul, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Heene, Henessen, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Lauer, Lorenz, Mannheim, Maroske, Martini, Massarrat, Perst, Petry, Pohlen, Richter, Rieken, Rodeck, Rohde, Rohen, Schmitz-Moormann, Schneider, Siegert, Solcher, Straub, Struck, Thoenes, Turss, Vogler, Weder, Welge-Lüßen, Wendt, Willenbockel.